

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der
Medizinischen Fakultät der Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt-
Universität zu Berlin



DISSERTATION

Osteoporose nach Lebertransplantation:

Gewicht von Lebergrunderkrankung, Anabolen
Sexualhormonen, Immunsuppression sowie Therapie mit
Calcitriol als Monotherapeutikum und in Kombination mit
Kalzium und Natriumfluorid

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr.med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
von

Andreas Kubo

geb. am 5.04.1973 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. R. Felix

Referent: Prof. Dr. P. Neuhaus

Koreferent: PD Dr. M. Karaus

Eingereicht am: 5. März 1999

Datum der Promotion: 14. Januar 2000

Abstract: Osteoporosis after liver transplantation

Secondary osteoporosis is a frequent complication of endstage liver disease which often deteriorates after orthotopic liver transplantation (OLT). Management and therapy of osteopenic bone disease are still a major problem in liver transplant recipients.

First purpose of this study was to estimate the magnitude of various specific liver diseases, sexual hormones and immunosuppression on bone loss in patients undergoing OLT.

The second aim was to evaluate the effect of calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) in comparatively low dosages of 0,25 µg and 0,5 µg as a single therapy or in combination with 1000 mg calcium (Ca) in light and moderate osteoporosis. Patients with severe osteoporosis received a triple combination with 0,5 µg calcitriol, 1000 mg Ca and 25 mg sodium fluoride. Out of 860 patients undergoing OLT from 1988 to 1996, 509 (256 males, 213 females) were assigned to 5 treatment groups as well as to a control group. Bone mineral status and the effect of therapy were estimated by bone mineral density (BMD) measurements with dual energy X-ray absorptiometry of lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) before and every six month after OLT.

Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune cirrhosis were associated with a low pre-existing bone mineralisation and most severe decrease of bone mass during the early post-transplantation period. Considering hormonal measuring performed during the study period 17,5% of all measured testosterone levels in men and 78,3% of all measured oestrogen levels in postmenopausal women were in hypogonadic range. Testosterone and oestrogen levels were not significant different among with calcitriol treated and non-treated patients. Baseline immunosuppression consisted of cyclosporin A or tacrolimus initially combined with corticosteroids. Patients treated with tacrolimus had significant less bone mass reduction in the lumbar spine than patients treated with cyclosporine ($p=0,0249$). This observation was certainly caused by less application of prednisolone. With calcitriol treated patients received considerably more prednisolone and over a longer period of time than non-treated controls. Bone mineralisation essentially increased under calcitriol therapy in all treatment groups. Whereas the low dose of 0,25 µg needed a complementation of Ca especially to achieve better results in the FN, the dosage of 0,5 µg led to BMD improvement of 10,17% in LS and 5,9% in FN without Ca and to an improvement of 10,0 % in LS and 5,2% in FN with Ca supplementation in an average period of 1,5 years. The triple combination with 0,5 µg calcitriol, 1000 mg Ca and 25 mg sodium fluoride which was used in cases of severe osteoporosis showed the best results with a BMD augmentation rate of 10,67% in LS and 12,79% in FN after a period of 1,15 years. In the untreated controls we only found spontaneous BMD improvement of 2,25% in LS and a further bone loss of 0,86% in FN. A small fracture rate of 1,77% was observed.

Calcitriol therapy effectively prevents posttransplant bone loss and augments bone mineralisation in osteoporotic patients. Moreover it minimizes the incidence of atraumatic fractures. Additional sodium fluoride increases the bone density in LS and has a special effect on FN. Side effects are negligible.

Keywords: Liver transplantation, Osteoporosis, Calcitriol, Bone Mineral Density

Abstrakt: Osteoporose nach Lebertransplantation

Die sekundäre Osteoporose ist eine der häufigsten mit der Lebertransplantation verbundenen Komplikationen. Sie ist mit spezifischen chronischen Lebererkrankungen assoziiert und manifestiert sich in ihrem ausgeprägtesten Stadium in Form von Frakturen nicht selten nach der Lebertransplantation (LTX). Management und Therapie der Osteoporose stellen noch heute ein wesentliches Problem bei Lebertransplantatempfängern dar.

Das erste Ziel dieser Studie bestand in der Erfassung der Bedeutsamkeit verschiedener spezifischer Lebererkrankungen, des Einflusses von anabolen Sexualhormonen und Immunsuppression auf den Knochensubstanzverlust bei Patienten mit LTX. Das zweite Ziel dieser Studie bestand in der Abschätzung des therapeutischen Effektes von Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) in niedrigen Dosierungen zu $0,25\text{ }\mu\text{g}$ und $0,5\text{ }\mu\text{g}$ als Monotherapie oder in Kombination mit 1000 mg Kalzium (Ca) bei leichter oder mäßiger Osteoporose. Patienten mit schwerer Osteoporose wurden mit einer Dreifachkombination bestehend aus $0,5\text{ }\mu\text{g}$ Calcitriol, 1000 mg Ca und 25 mg Natriumfluorid behandelt. Von 860 Patienten, die sich im Zeitraum von 1988 bis 1996 einer Lebertransplantation unterzogen, wurden insgesamt 509 Patienten (256 Männer, 213 Frauen) 5 Therapiegruppen und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Der Mineralstatus des Knochens und der therapeutische Effekt wurden mittels vor LTX und danach halbjährlich erfolgten Knochendichtemessungen (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA) an der Lendenwirbelsäule (LWS) sowie am Schenkelhals (SH) bewertet. Patienten mit primärer biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis und autoimmuner Zirrhose weisen präoperativ und innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate den niedrigsten Knochenmineralbestand auf. Den Sexualhormonstatus betrachtend wiesen 17,5% aller gemessenen Testosteronserumspiegel bei Männern und 78,3% aller gemessenen Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen hypogonadische Werte auf. Jedoch waren die Serumtestosteronkonzentrationen bei Männern und die Serumöstrogenkonzentrationen bei postmenopausalen Frauen zwischen den mit Calcitriol therapierten Patienten und nichttherapierten Patienten (Kontrollgruppe) nicht signifikant verschieden. Die Basisimmunsuppression bestand aus Cyclosporin A und Tacrolimus kombiniert mit Prednisolon. Bei Patienten, die Tacrolimus erhielten war der Knochenverlust an der LWS signifikant geringer ($p=0,0249$). Diese Beobachtung wurde höchstwahrscheinlich durch deutlich erhöhte Prednisolongaben bei Patienten mit Cyclosporin A bedingt. Mit Calcitriol therapierte Patienten erhielten wesentlich mehr Prednisolon bezogen auf die kumulative Menge und den Zeitraum im Vergleich zur nichttherapierten Kontrollgruppe. Während die niedrige Dosierung von $0,25\text{ mg}$ zusätzlich Kalzium benötigte um bessere Resultate am SH zu erzielen, führte die Dosierung von $0,5\text{ }\mu\text{g}$ zu einem Knochendichtezuwachs von 10,17% an der LWS und 5,9% am SH ohne Kalziumzusatz und zu einem Knochendichtezuwachs von 10,0% an der LWS und 5,2% am SH mit Kalziumgabe in einem durchschnittlichen Therapiezeitraum von 1,5 Jahren. Die Dreifachkombination aus $0,5\text{ }\mu\text{g}$ Calcitriol, 1000 mg Ca und 25 mg Natriumfluorid zeigte bei Patienten mit schwerwiegender Osteoporose die besten Resultate an der LWS (Zuwachsrate 10,67%) und am SH (Zuwachsrate 12,97%) nach 1,15 Jahren. Bei nichttherapierten Patienten der Kontrollgruppe wurde ein Spontanzuwachs der Knochendichte an der LWS von 2,25% und ein Knochendichteabfall am SH von 0,86% beobachtet. Die Rate atraumatischer Frakturen konnte mit 1,77% gering gehalten werden.

Calcitriol ist ein wirkungsvolles, nebenwirkungsarmes Therapeutikum zum Ausgleich und zur Prävention des Knochenmasseverlustes bei Patienten mit Lebertransplantation. Natriumfluorid steigert den Mineralisationseffekt besonders am Schenkelhals.

Schlagerworte: Lebertransplantation, Osteoporose, Calcitriol, Knochendichte

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Material und Methoden	8
2.1	Patientenpopulation	8
2.2	Knochendichte (Bone Mineral Density = BMD)	9
2.2.1	Prinzip der DEXA-Messung	10
2.2.2	Messvorgang	10
2.2.3	Messbedingungen	10
2.2.4	Strahlungsbelastung für den Patienten	11
2.2.5	Diagnostische Interpretation	12
2.2.6	Präzision und Genauigkeit	13
2.3	Osteoporosestadien	16
2.3.1	Studiendesign	16
2.3.2	Einteilung und Charakterisierung der Therapiegruppen	16
2.3.3	Therapeutische Substanzen	18
2.4	Immunsuppression	19
2.4.1	Cyclosporin A und Tacrolimus (FK 506)	19
2.4.2	Prednisolon	19
2.5	Hormone	20
2.6	Statistische Analysen	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Knochendichtestatus vor LTX	22
3.2	Postoperativer Knochendichteverlauf	25
3.3	Resultate in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe	27

3.3.1	Knochendichtedaten	27
3.3.2	Therapiedauer	29
3.3.3	Immunsuppression	30
3.3.4	Komplikationen und Nebenwirkungen	34
3.3.5	Therapieende/Therapiegruppenwechsel	36
3.3.6	Therapieantwort	38
3.3.7	Einflußgrößen in der Kontrollgruppe und in den Nonresponderpopulationen	40
4	Diskussion	44
4.1	präoperativer Osteoporosestatus	44
4.2	Knochenstatus in der frühen postoperativen Phase	44
4.3	Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf den Knochen	45
4.4	Gewicht der anabolen Sexualhormone	46
4.5	Management und Therapie der Posttransplantationsosteoporose	47
4.6	Gegenwärtige diagnostische Möglichkeiten zur Osteoporose	52
5	Zusammenfassung	54
6	Anhang	56
6.1	Literaturverzeichnis	56
6.2	Tabellenverzeichnis	64
6.3	Publikationen	65
6.4	Selbständigkeitserklärung	66
6.5	Danksagung	67
6.6	Lebenslauf	68

1 Einleitung

In den letzten Jahren entwickelte sich die Lebertransplantation (LTX) zum Mittel der Wahl in der Behandlung von therapieresistenten chronischen Lebererkrankungen. Eine der häufigsten mit der Lebertransplantation verbundenen Komplikationen ist die sekundäre Osteoporose, welche sich in ihrer ausgeprägtesten Form in spontanen atraumatischen Frakturen, insbesondere der Wirbelkörper und der Hüfte, äußert (32, 37, 40, 78). Sowohl die Pathogenese als auch das Management des Knochenverlustes nach Lebertransplantation ist sehr komplex. Die Ursache für die Entwicklung der Osteoporose ist multifaktoriell (Tabelle 1).

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose bei Patienten vor und nach Lebertransplantation

Faktoren vor LTX	Faktoren nach LTX
<ul style="list-style-type: none"> herabgesetzter Stoffwechsel (Vitamin-D-Defizit / negative Ca-Bilanz) chronischer Alkoholabusus Hypogonadismus Immobilität chronische Cholestase (PBC und PSC) steroidbehandelte autoimmune CAH Postmenopause 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Immunsuppressiva</u> (Kortikosteroide und andere?) Hypogonadismus (steroidinduziert ?) lange Bettlägerigkeit und Immobilität (bei kompliziertem postoperativen Verlauf) Postmenopause

Spezifische, chronische cholestatische Lebererkrankungen (PBC, PSC) sind mit vorbestehender Osteopenie assoziiert (9, 21, 22, 41). Alkohol wirkt direkt toxisch auf die Osteoblasten (28) und führt über verschiedene Mechanismen zum Hypogonadismus (4). Auch durch Immobilität wird Knochen resorbiert (62, 89). Ein ursprünglich angenommenes Vitamin-D-Defizit konnte als Ursache der Osteoporose bei LTX-Patienten nicht nachgewiesen werden (26, 96). Den größten Einfluß auf die Entstehung der Osteoporose nach LTX haben wahrscheinlich die Immunsuppressiva, insbesondere die Glukokortikoide (34, 45, 58, 81). Glukokortikoide induzieren über eine ganze Anzahl von Faktoren die Kalziumhomöostase invers, wodurch die Entstehung einer sekundären Osteoporose begünstigt wird. Sie inhibieren die gastrointestinale Kalziumabsorption und führen zu einer erhöhten renalen Kalziumausscheidung, woraus ein reaktiver sekundärer Hyperparathyroidismus resultiert. Dieser äußert sich vor allem in der frühen

postoperativen Phase in ansteigenden PTH-Serumspiegeln (6, 11). Weiterhin supprimieren Steroide die gonadale Hormonsekretion, inhibieren die Replikation und Funktionen von Osteoblasten sowie die lokale Produktion von osteotropen Wachstumsfaktoren (IGF-1, TGF- β) und erhöhen die Knochenresorption (27, 59). Der Einfluß von Cyclosporin A und Tacrolimus (FK 506) auf den Knochen ist wenig erforscht. Nach Steward et al. (89) hemmt Cyclosporin A die Knochenresorption in vitro, Movsovit et al. (71) hingegen beobachtete eine erhöhte Knochenresorption bei Ratten. Cyclosporin kann jedoch auch einen Hypogonadismus verursachen (43, 79) und wohlmöglich über diesen Mechanismus einen Knochenverlust induzieren.

Anabole Hormone wie Östrogen und Testosteron steuern durch Inhibition der Knochenresorption zur Aufrechterhaltung der regelrechten Knochenmasse bei (13). Ein Defizit an diesen Hormonen (Hypogonadismus) führt zu gesteigerter Knochenresorption mit nachfolgender Demineralisierung.

Osteoporose nach Lebertransplantation resultiert aus dem Summationseffekt der beschriebenen Faktoren, der in seiner Gesamtheit aus erhöhter Resorption und der Unfähigkeit von Osteoblasten abgebauten Knochen äquivalent zu replazieren, besteht. Auf Grund der Komplexität des Knochenmetabolismus bei LTX-Patienten sind umfassende Diagnostik und wiederholtes Monitoring indiziert.

Das erste Ziel dieser Studie bestand in der Begutachtung des mittels Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DEXA) ermittelten Knochenstatus vor sowie nach LTX in Abhängigkeit von der Lebergrunderkrankung. Weiterhin wurden der Verlauf der Osteoporose einschließlich ihrer Komplikationen sowie die Einflüsse von Immunsuppression und Sexualhormonserumkonzentrationen als maßgebliche Ursachen der Osteoporose untersucht. Das zweite Ziel dieser Studie bestand in der Abschätzung des therapeutischen Effektes von Calcitriol (Vitamin D₃) als Monotherapie in 2 verschiedenen Dosierungen sowie auch in Kombination mit Kalzium und Natriumfluorid bei Patienten mit Lebertransplantation. Bislang gibt es nur eine einzige kontrollierte Studie zur Therapie der Osteoporose nach Lebertransplantation mit Calcitonin und Bisphosphonaten (Valero et al. 1995), jedoch mit geringerer Patientenpopulation und kürzerem Untersuchungszeitraum.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Im Zeitraum von September 1989 bis September 1996 unterzogen sich in der chirurgischen Abteilung des Virchow-Klinikums 860 Patienten einer Lebertransplantation. In diese Studie wurden insgesamt 509 Patienten (296 Männer und 213 Frauen) einbezogen. Eingeschlossen wurden auch 18 Patienten, die einmal retransplantiert wurden und 2 Patienten, die zweimal retransplantiert wurden. Retransplantierte Patienten wurden dennoch als Einzelpatienten geführt. Nicht in diese Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen auf Grund ihrer erst kürzlich erfolgten Transplantation noch keine bzw. nur eine Knochendichtemessung erfolgte und somit keine Differenzwertberechnung der halbjährlich nach Transplantation erhobenen Knochendichtewerte möglich war. In der gesamten Patientenpopulation waren Frauen im Mittel 45,556 Jahre ($\pm 0,811$), Männer 48,464 Jahre alt ($\pm 0,591$).

Der menopausale Status der Frauen wurde nicht evaluiert. Alle Patienten befanden sich in ambulanter Behandlung. Kein Patient nahm vor LTX Medikamente ein, die mit dem Kalziummetabolismus interferieren.

Alle Patienten unterzogen sich, beginnend 6 Monate nach LTX, halbjährlichen Knochendichtemessungen (BMD = Bone Mineral Density) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am rechten Schenkelhals (SH). In 177 Fällen wurde die BMD der LWS und des SH auch vor der Transplantation ermittelt. Die demographischen Daten sowie die Indikationen für die Lebertransplantation werden in den einzelnen Therapiegruppen aufgeführt (Tabelle 2 und Tabelle 5).

Zum Zeitpunkt der BMD-Messungen erfolgte bei allen Patienten die Bestimmung der Serumkonzentration von Testosteron bei Männern und von Östrogen bei Frauen.

Die Basisimmunsuppression wurde mit Cyclosporin A (310 Patienten) oder mit Tacrolimus (219 Patienten) durchgeführt, zusätzlich erhielten die Patienten Kortikosteroide und wahlweise Azathioprin.

2.2 Knochendichte (Bone Mineral Density = BMD)

Die Bestimmung der Knochendichte (BMD) mittels Osteodensitometrie ist eine nichtinvasive Methode und wird frequent zur Diagnostik von metabolischen Knochenerkrankungen wie Osteoporose genutzt. Die Vorteile dieser Methode liegen in der Früherkennung des qualitativ noch normalen, quantitativ aber bereits osteopenischen Knochens (33). Der Begriff „Osteopenie“ bezeichnet eine Reduktion des Mineralgehaltes des Knochens, unabhängig von dessen Ursache. Die Knochendichte (BMD) ist die wichtigste Determinante der Knochenbrüchigkeit. Knochendichtemessungen sind eine der besten Methoden, um ein Frakturrisiko abzuschätzen (6, 57, 70). Andere Faktoren wie Struktureigenschaften und räumliche Umverteilung des Knochens können die Knochenstärke beeinflussen. Jedoch ist momentan keine Standardmethode verfügbar, um diese Faktoren direkt zu evaluieren (33). Zur Messung der BMD sind verschiedene Methoden entwickelt worden: RA (Radiographische Absorptiometrie), Photodensitometrie, SPA (Single-Photonen Absorptiometrie), DPA (Dualphotonen Absorptiometrie), DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometrie), QCT (Quantitative Computertomographie), QUS (Quantitativer Ultraschall).

Die Knochendichten der Patienten dieser Studie wurden mittels DEXA (LUNAR DPX-Scanner; Lunar Radiation, Madison, Wisconsin, USA) ermittelt. DEXA wurde 1987 kommerziell eingeführt und ist heute eine der am meisten gebrauchten Techniken zur Knochendichtebestimmung (33). DEXA-Messungen ermöglichen eine genaue quantitative Messung der Knochenmineralisation, die benutzt werden kann, um das Risiko für osteoporosebedingte Frakturen einzuschätzen (8). Das Verfahren ist dem QCT (Quantitatives Computertomogramm) bezüglich der Meßgenauigkeit gleichwertig, jedoch besser reproduzierbar, kostengünstiger und strahlungsärmer als das QCT (35).

2.2.1 Prinzip der DEXA-Messung

DEXA basiert methodisch auf der Messung der Strahlungstransmission von zwei separaten Photonen-Energien (38 KeV und 70 KeV) durch ein Medium, welches sich aus zwei unterschiedlichen Komponenten zusammensetzt (Knochen und Weichteilgewebe).

Aus der gemessenen abgeschwächten Photonenflußrate I_x (Photonen/sec) beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflußrate I (Photonen/sec) sowie dem linearen Schwächungskoeffizienten μ (cm^2/g) kann letztlich der Mineralgehalt des Knochens (Knochenmasse/Knochendichte in g/cm^2) errechnet werden (LUNAR® Handbook of Operators Manual).

2.2.2 Messvorgang

Für die Bestimmung der BMD-LWS (a.-p.) befindet sich der Patient in Rückenlage. Die Knie des Untersuchten werden 45° flexiert. Ein Schaumstück wird verwendet, um die Wirbelsäule zu strecken. Zur Analyse des Schenkelhalses befindet sich der Patient ebenfalls in Rückenlage und die Knie des Patienten werden 25° nach innen rotiert (33). Die gesamte Untersuchungsprozedur nimmt etwa 6 bis 15 Minuten in Anspruch.

2.2.3 Messbedingungen

Folgende Faktoren können die klinische Genauigkeit der Wirbelkörpermessungen mittels DEXA beeinflussen:

- Distorsionen der skelettalen Architektur (z.B. Osteophyten, degenerative Erkrankungen der Zwischenwirbelkörper, spinale Arthritis, Spondylolisthese, Kyphoskoliose und Wirbelkörperfrakturen)
- signifikante Kalziumanreicherungen in der Aorta (fehlerhafte Messung des Mineralgehaltes)
- orthopädische Metalleinsätze
- frühere chirurgische Interventionen (Laminektomie)
- Radiologische Kontrastmittel und Radiopharmazeutika für Myelogramme

Diese Faktoren gelten gewöhnlich nicht für die BMD-Messung des Femurs. Hier stellen prothetische Erzeugnisse und chirurgische Implantate die häufigsten Ursachen für Meßfehler dar. Ist der Patient unfähig, seine Beine um 25° nach innen zu rotieren, kann dies ebenfalls zu falschen Resultaten führen.

2.2.4 Strahlungsbelastung für den Patienten

Für eine Wirbelkörpermessung (a.-p.) und Femuranalyse im 3000 μ A Scanmodus beträgt die mittlere Hauteingangsdosis für den Patienten 2,4 mrem innerhalb des Scanbereiches. Die Maximaldosis am Rand des Scanfeldes beträgt 5,6 mrem. Die effektive Dosis für DEXA-Messungen ist mit 1-3 μ Sv angegeben (33).

2.2.5 Diagnostische Interpretation

Der BMD-Wert gibt die Dichte in g/cm^2 für eine ausgewählte Region wieder. Er ist der klinische Schlüsselindikator für den skelettalen Status des Patienten. Die diagnostische Sensitivität sowie die Präzision sind für die BMD größer als für den BMC-Koeffizienten (Bone Mineral Content).

Das Lunar Software-Programm produziert einen Plot der BMD des Patienten gegen das Alter des Patienten auf den Referenzgraphen (Abbildungen 1 und 2). Die prozentualen Werte werden für junge Erwachsene (20-40 Jahre) und altersentsprechend ermittelt. Der Prozentwert für junge Erwachsene vergleicht den BMD-Wert eines Patienten mit der erwarteten Höchstknochenmasse (peak bone mass) für 20-40-Jährige einer Nationalität und des äquivalenten Geschlechtes. Das dunkelgrün gekennzeichnete Areal in der Spitze des Graphen zeigt den Normbereich für junge Erwachsene an. Jede Farbänderung bedeutet innerhalb der Population junger Erwachsener eine 10-prozentige Änderung der BMD abweichend vom Mittelwert, was ungefähr einer Standardabweichung (SD) von 1 entspricht. Fällt die BMD ab, erhöht sich das Frakturrisiko, unabhängig vom Alter. Befindet sich die BMD eines Patienten im dunkelgrünen Bereich, so besitzt er ein minimales Frakturrisiko. Das Frakturrisiko verdoppelt sich bei jedem Abfall um eine Standardabweichung. Der prozentuale Wert junger Erwachsener ist der beste Indikator für ein Frakturrisiko des Patienten.

Der BMD-Wert wird gegen eine spezifische weiße ethnische Population verglichen, das Gewicht wird allerdings bei jungen Erwachsenen nicht berücksichtigt.

Der altersentsprechende Prozentwert vergleicht die BMD des Patienten mit den erwarteten BMD-Werten einer Referenzpopulation des selben Alters und des gleichen Geschlechtes. Dieser altersbezogene Vergleich ist als blauer Regressionsstreifen auf dem Referenzgraphen eingezeichnet (Abbildungen 1 und 2). Die Vergleichsmethode wird benutzt, um zu erkennen, ob Patienten in bezug auf ihr Alter, Geschlecht und ihre ethnische Herkunft von den Normalwerten abweichen.

Die Mitte des Streifens stellt den durchschnittlichen BMD-Wert dar. Die blauen Felder oberhalb und unterhalb der Mitte entsprechen 1 SD oberhalb bzw. unterhalb des Mittelwertes oder der 10ten- bzw. 90ten-Zentile abhängig von der Wahl des Nutzers. Der Indikator für ein Frakturrisiko bleibt dennoch der Prozentualwert junger Erwachsener. Fällt aber ein Prozentwert unterhalb des blauen altersbezogenen Streifens ab, existieren zusätzlich zum Alter noch andere Faktoren, die den BMD-Wert beeinflussen (z.B. Steroide).

Die Ausgleichung des ethnischen Ursprungs erlaubt den Einbezug der ethnischen Herkunft (schwarz oder weiß) in den altersbezogenen Vergleich. Referenzwerte für Schwarze sind

typischerweise um 6% gegenüber den Referenzwerten von Weißen erhöht. Für DEXA gilt aber auch, daß die BMD-Werte bei Asiaten und Finnen im Vergleich zu den übrigen Bevölkerungsgruppen signifikant niedriger ausfallen (33, 49, 51). Das Lunar Software-Programm paßt den altersbezogenen Referenzstreifen automatisch der ethnischen Herkunft des Patienten an. Die ethnische Herkunft des Patienten affektiert wie das Gewicht nur den altersentsprechenden Regressionsbalken. Sie beeinflusst nicht die Prozentwerte junger Erwachsener.

Lunar-Software erlaubt die Einbeziehung nationalitätenbasierender Referenzdaten (deutsche, französische, italienische, spanische u.a.). Somit können auch Patienten verschiedener Nationalitäten, die am Virchow-Klinikum transplantiert werden, mit den entsprechenden Referenzwerten verglichen werden.

Der blaue altersbezogene Regressionsbalken wird bei Nutzung der französischen Referenzdaten bei einem Durchschnittsgewicht einer Frau von 55 kg leicht niedriger ausfallen als bei Verwendung von amerikanischen Referenzdaten und einem weiblichen Durchschnittsgewicht von 65 kg. Dies reflektiert den Einfluß der Körpergröße verschiedener Populationen auf den BMD-Wert. Weibliche und männliche Referenzgraphen basieren auf den gleichen Prinzipien, weisen allerdings Unterschiede im Bezug auf die Prozentskala auf und besitzen unterschiedliche altersbezogene Regressionsbalken.

Auch das Körpergewicht affektiert die BMD-Werte. Personen mit einem höheren Körpergewicht besitzen typischerweise höhere, leichtere Personen dagegen niedrigere BMD-Werte als die Normalpopulation. LUNAR-Software kann das Gewicht ausgleichen, wenn mit der altersbezogenen Referenzgruppe verglichen wird. Das Programm verschiebt den Regressionsbalken aufwärts bzw. abwärts, wenn der Patient bezogen auf den Mittelwert seines Alters und Geschlechtes schwerer bzw. leichter ist. Das mittlere Gewicht beträgt in den LUNAR-Daten für amerikanische Frauen 65 kg, für französische Frauen 55 kg und für asiatische Frauen 50 kg. Der Gewichtsausgleich beeinflusst die Prozentualwerte junger Erwachsener wiederum nicht.

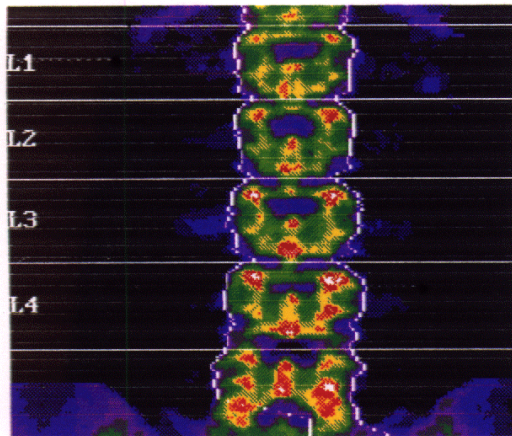
2.2.6 Präzision und Genauigkeit

Präzision ist die Fähigkeit einer Methode bei Wiederholungsmessungen den selben Wert zu ermitteln. Genauigkeit gibt die Annäherung des Meßwertes an den aktuellen Wert an. Der Präzisionsfehler beträgt bei DEXA für BMD-Messungen der LWS (a.-p.) und des Femurs 1 bis 2%, der Genauigkeitsfehler 4 bis 8%.

**VIRCHOW-KLINIKUM/Med.Fak.der
HUMBOLDT-UNIVERSITÄT zu Berlin**
Strahlen- und Poliklinik - Direktor Prof.Dr.med.Dr.hc. Felix

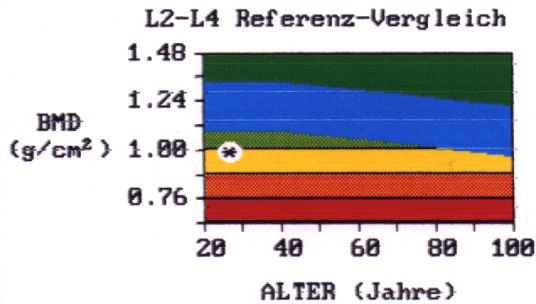
PAT. NR.:
NAME:

SCAN:
ANALYSE:



LUNAR®

ID: SCAN DATUM:



L2-L4 BMD (g/cm²)¹ **0.987 ± 0.01**
 L2-L4 % Junge Erwachsene² **80 ± 3**
 L2-L4 % Altersgemäß³ **82 ± 3**
 L2-L4 sBMD (mg/cm²)⁷ **948 ± 18**

Alter (Jahre).....	27	Großer Standard....	273.71	Scanverfahren...	Normal
Geschlecht.....	Männlich	Mittlerer Standard..	204.54	Scantyp.....	DPX-L
Gewicht (kg).....	70.0	Kleiner Standard....	146.03	Quellenkollimator(mm)	1.68
Größe (cm).....	178	Niedr. keV Luft(cps)	723273	Auflösung (mm).....	1.2x 1.2
Hautfarbe.....	Weiß	Hohe keV Werte (cps)	452836	Strom (uA).....	3000
System.....	6345	Mittlere R Werte....	1.379(6.8)		

REGION	BMD ¹ g/cm²	Junge Erwachsene ²		Altersgemäß ³	
		%	Z	%	Z
L1	0.887	76	-2.28	79	-2.01
L2	0.973	78	-2.22	81	-1.96
L3	0.972	78	-2.23	80	-1.96
L4	1.012	82	-1.90	84	-1.63
L1-L2	0.932	78	-2.24	80	-1.97
L1-L3	0.947	78	-2.19	80	-1.93
L1-L4	0.966	79	-2.12	81	-1.85
L2-L3	0.973	78	-2.23	81	-1.96
L2-L4	0.987	80	-2.10	82	-1.84
L3-L4	0.993	80	-2.06	82	-1.79

1 - Siehe Anhang E wegen Präzision und Genauigkeit. Statistisch gesehen fallen 68% aller Wiederholungs-Scans unter 1 SD.

2 - Germany AP Spine Referenz Bevölkerung, Alter 20-40. Siehe Handbuch.

3 - Abhängig vom Alter, Gewicht(m. 25-100kg; w. 25-100kg) und der ethnischen Herkunft des Patienten.

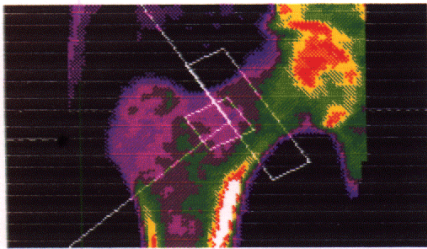
7 - sBMD ist standardisierter BMD. Siehe J Bone Miner Res 1994; 9:1503-1514

Abbildung 1: Dexa-Scan der Lendenwirbelsäule (LWS)

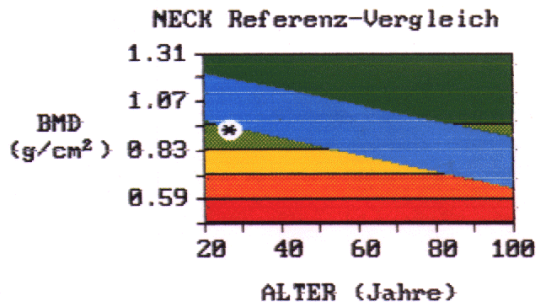
**VIRCHOW-KLINIKUM/Med.Fak.der
HUMBOLDT-UNIVERSITÄT zu Berlin**
Strahlen- und Poliklinik - Direktor Prof.Dr.med.Dr.hc. Felix

PAT. NR.:
NAME:

SCAN:
ANALYSE:



ID: SCAN DATUM:



NECK BMD (g/cm²)¹ **0.929 ± 0.01**
NECK % Junge Erwachsene² **87 ± 3**
NECK % Altersgemäß³ **88 ± 3**

LUNAR®

Alter (Jahre).....	27	Großer Standard.....	273.71	Scanverfahren...	Normal
Geschlecht.....	Männlich	Mittlerer Standard..	204.54	Scantyp.....	DPX-L
Gewicht (kg).....	70.0	Kleiner Standard....	146.03	Quellenkollimator(mm)	1.68
Größe (cm).....	178	Niedr. keV Luft(cps)	723273	Auflösung (mm).....	1.2x 1.2
Hautfarbe.....	Weiß	Hohe keV Werte (cps)	452836	Region Höhe (mm)....	60.0
System.....	6345	Mittlere R Werte....	1.364(14.0)	Region Breite (mm)...	15.0
Seite.....	Rechts	Strom (uA).....	3000	Region Winkel (grad).	60

NECK	: BMC ⁵ (gramm) =	4.93	FLÄCHE ⁵ (cm ²) =	5.31
WARD.	: BMC ⁵ (gramm) =	2.31	FLÄCHE ⁵ (cm ²) =	3.13
TROCH.	: BMC ⁵ (gramm) =	9.17	FLÄCHE ⁵ (cm ²) =	12.95

REGION	BMD ¹ g/cm ²	Junge Erwachsene ²		Altersgemäß ³	
		%	Z	%	Z
NECK	0.929	87	-1.17	88	-1.07
WARD.	0.737	77	-1.72	77	-1.67
TROCH.	0.708	76	-2.02	78	-1.84

1 - Siehe Anhang E wegen Präzision und Genauigkeit. Statistisch gesehen fallen 68% aller Wiederholungs-Scans unter 1 SD.

2 - German Femur Referenz Bevölkerung, Alter 20-45. Siehe Handbuch.

3 - Abhängig vom Alter, Gewicht(m. 25-100kg; w. 25-100kg) und der ethnischen Herkunft des Patienten.

5 - Ergebnisse nur für Forschungszwecke. Die statistischen Abweichungen

Abbildung 2: DEXA-Scan des Oberschenkelhalses (SH)

2.3 Osteoporosestadien

Als osteoporotisch wurden Patienten eingestuft, wenn ihr prozentualer Knochendichtewert der LWS und des SH (bzw. nur LWS oder nur SH) unter 90% der altersentsprechenden Norm der Vergleichspopulation lag.

Knochendichtewerte zwischen 80% und 90% der altersentsprechenden Norm wurden einer leichten, zwischen 70% und 79% der altersentsprechenden Norm einer mäßigen und Knochendichtewerte unter 70% wurden einer schweren Osteoporose zugeordnet.

2.3.1 Studiendesign

Die Studie ist eine prospektive Parallelgruppenstudie. Die Therapieart (Therapiegruppe) wurde anhand des durch die BMD-Messung ermittelten Osteoporosestadiums festgelegt.

2.3.2 Einteilung und Charakterisierung der Therapiegruppen

Patienten mit einer leichten (BMD-Wert 80%-90%) und einer mäßigen (BMD-Wert 70%-79%) Osteoporose wurden randomisiert den Therapiegruppen 1 bis 4 zugeteilt. Patienten mit schwerer Osteoporose (BMD-Wert <70%) wurden der Therapiegruppe 5 und Patienten mit normalen Knochendichtewerten (BMD-Wert >90%) der Kontrollgruppe CG zugewiesen.

Kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Anstieg bzw. Abfall der Knochendichte auf BMD-Werte, die mit einer Änderung des Osteoporosestadiums in o.g. Art einhergingen, wurden diese Patienten entsprechend umgestuft (Therapiegruppenwechsel). Somit treten gleiche Patienten in verschiedenen Therapiegruppen auf. Einige Patienten treten mehrmalig in einer Therapiegruppe auf. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein Patient zur Senkung des Therapieniveaus von Therapiegruppe 4 auf Therapiegruppe 2 umgestuft wurde, in Therapiegruppe 2 die BMD-Werte abfielen (Nonrespons) und der Patient zur Intensivierung der Therapie wiederum der Therapiegruppe 4 zugeteilt wurde. Die Anzahl dieser Patienten in den Therapiegruppen ist jedoch vernachlässigbar klein (n=5; 2 Patienten zweimal in TG1, 1 Patient einmal in TG2, 1 Patient einmal in TG3, 1 Patient einmal in TG4). Sie wurden folglich in die Therapiegruppen einbezogen, waren aber für die Kontrollgruppe unzulässig. Somit wurden alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum ihre Therapie auf Grund einer Normalisierung ihrer BMD-Werte beendeten oder aus anderen Gründen abbrachen, von der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Initial Nonfunction (n=11), Ischemic Type Biliary Lesion (n=4), therapieresistente akute Rejektion (n=2), Rejektion mit Vanishing Bile Duct Syndrom (n=1), Rezidiv Budd Chiari (n=1), Rezidiv Virushepatitis (n=1), Sekundäre biliäre Zirrhose (n=4), sekundärer Lebertumor (n=1), Sekundär sklerosierende Cholangitis (n=2), Sekundär sklerosierende Cholangitis mit Echinokokkuszyste (n=1), Transplantatversagen/Technische Komplikation (n=1)

Der Therapieeffekt wurde anhand der innerhalb des Therapiezeitraumes erzielten Knochendichtedifferenz für LWS und SH beurteilt. Den Therapiezeitraum stellt die Therapiedauer eines Patienten (in Tagen) dar und gilt vom Tag des Eintritts in eine Therapiegruppe (Therapiebeginn) bis zum letzten Tag in dieser Therapiegruppe (Therapieende). Das Therapieende ist durch Absetzen des Medikamentes wegen Normalisierung der Knochendichte an der LWS und am SH (BMD >90%), Therapieabbruch (z.B. Noncompliance des Patienten) oder Umstufung in eine andere Therapiegruppe (Therapiegruppenwechsel) gekennzeichnet. Ein Therapiewechsel in eine höhere Therapiegruppe (Therapieintensivierung) erfolgte, wenn bei einem Patienten innerhalb des Therapiezeitraumes seiner ursprünglich angesetzten Therapie die Knochendichte abfiel oder unverändert blieb (BMD-Differenz ≤ 0 , Therapienonrespons). Ein Patient wechselte in eine niedrigere Therapiegruppe (Therapiereduktion), wenn die BMD innerhalb des Therapiezeitraumes auf einen Wert anstieg (BMD-Differenz > 0 , Therapierespons), der mit einer Änderung des Osteoporosestadiums einherging. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie noch therapiert wurden, gilt der Tag der letzten BMD-Messung als Therapieende.

Zur Beurteilung der Therapieantwort im Vergleich mit der Kontrollgruppe wurden die Therapieresponder und Nonresponder (Responder/Nonresponder LWS und SH, Responder/Nonresponder nur LWS, Responder/Nonresponder nur SH) aller Therapiegruppen zusammengefaßt.

2.3.3 Therapeutische Substanzen

Calcitriol (Rocaltrol®, Hoffmann-LaRoche, Basel, Schweiz) wurde in Form von Kapseln zu Dosierungen von 0,25µg bzw. 0,5µg morgens nach dem Essen per os verabreicht.

1000mg elementares Kalzium wurde 2 mal täglich als Brausetablette zusammengesetzt aus 2,94 g Kalziumlactogluconat und 0,3 g Kalziumcarbonat (Calcium-Sandoz®, Sandoz AG, Schweiz) per os appliziert.

Die tägliche Zufuhr von 25 mg Natriumfluorid (Natriumfluorid 25, Baer®, Deutschland) per os erfolgte zeitlich getrennt von der Kalziumsupplementation.

2.4 Immunsuppression

2.4.1 Cyclosporin A und Tacrolimus (FK 506)

Postoperativ erhielten alle Patienten 2 mal täglich Cyclosporin A (4 mg/kg) oder Tacrolimus (0,05 mg/kg, ab 3.Tag 0,01 mg/kg). Darauf folgende Dosierungen wurden den angestrebten Serumspiegeln angepaßt. Bei Unverträglichkeit gegenüber einem dieser Immunsuppressiva wurde entsprechend auf das andere umgestellt (n=9).

2.4.2 Prednisolon

Allen Patienten wurde intraoperativ 500 mg Methylprednisolon (Urbason®) und nach LTX noch einmal 250 mg Methylprednisolon (Urbason®) intravenös injiziert. Anschließend erhielten die Patienten mit Cyclosporin A als Basisimmunsuppressivum Prednisolon per os (in mg pro kg Körpergewicht) nach folgendem Schema:

- 1. bis 2.Tag 1 mg/kg
- 2. bis 4.Tag 0,5 mg/kg
- 4. bis 7.Tag 0,4 mg/kg
- 7. bis 14. Tag 0,25 mg/kg
- ab 14.Tag 0,2 mg/kg

Patienten, die Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum einnahmen, wurden mit oralen Prednisolondosen von 20 mg/Tag für ca. 4 Wochen behandelt. Nach fortlaufender Dosisreduktion wurde bei diesen Patienten die Prednisolontherapie beendet.

Akute Rejektionen wurden mit Methylprednisolon (Urbason®) als Bolustherapie in einer Dosierung von 500 mg an 3 aufeinander folgenden Tagen intravenös behandelt.

Die kumulative Prednisolongesamtdosis (Urbason® eingeschlossen) in mg eines Patienten errechnet sich aus der Summe der Verordnungsdosen (in mg) und der zugehörigen Verordnungsdauer (in Tagen). Sie ergibt die Gesamtmenge Prednisolon eines Patienten vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Absetzen des Präparates bzw. Tag der letzten BMD-Messung des Patienten in dieser Studie.

Die kumulative Verordnungsdauer von Prednisolon (in Tagen) eines Patienten stellt die Gesamtverordnungsdauer der Prednisolongesamtdosis dar. Sie errechnet sich aus der Summe der Verordnungstage aller Prednisolondosen.

2.5 Hormone

Bei allen Männern wurde zum Zeitpunkt jeder BMD-Messung (halbjährlich) die Testosteronkonzentration, bei allen Frauen die Östrogenkonzentration im Serum bestimmt. Da zum Erhebungszeitpunkt der Studie keine Werte für FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierungshormon) vorlagen, die jedoch für eine Interpretation des Serumöstrogens bei prämenopausalen Frauen unerlässlich sind, konnten aus wissenschaftlichen Interpretationsgründen nur Frauen über 50 Jahre in den Vergleich des Hormonstatus der Therapiegruppen bzw. zur Beurteilung der Gonadenfunktion miteinbezogen werden.

Testosteron (Testosteron-RIA®: Coat-A-Count [¹²⁵I], DPC-Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) und Östrogen (RIA-mat® Estradiol, Byk-Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG, Dietzenbach, Deutschland) wurden nach dem Prinzip eines kompetitiven Immunoassays im Serum bestimmt. Hierbei konkurriert das Testosteron bzw. Östriol aus den Proben und ¹²⁵I-markiertes Testosteron/Östrogen um eine begrenzte Zahl von Bindungsstellen hochspezifischer Antikörper, die auf die Innenwandung von Polypropylen-Röhrchen immobilisiert sind (solid phase). Nach Beendigung oder Gleichgewichtseinstellung der Reaktion wird das freie, nicht an die Antikörper gebundene Testosteron/Östrogen abgeschüttet oder abgesaugt und die Radioaktivität der leeren Röhrchen in einem Gamma Counter gemessen. Durch Vergleich von unter gleichen Bedingungen behandelten Standards läßt sich die Menge an Testosteron (ng pro ml) und Östrogen (pg pro ml) im Serum aus der Standardkurve ablesen.

Die Testosteron-Konzentration unterliegt signifikanten zirkadianen Schwankungen. Die Tageskurve zeigt ein Plateau zwischen 7.00 und 10.00 Uhr vormittags, während zu allen anderen Tageszeiten bis zu 40% niedrigere Werte gemessen werden. Die Normwerte bei Männern von 20-49 Jahren liegen zwischen 2,62-15,93 ng/ml, bei Männern über 50 Jahre zwischen 1,81-7,58 ng/ml.

Die Estradiolwerte sind abhängig vom Menstruationszyklus. Die Normwerte in der Follikelphase befinden sich zwischen 10 und 78 pg/ml, mittelzyklisch zwischen 79 und 441 pg/ml, in der Lutealphase zwischen 14 und 237 pg/ml. Postmenopausale Frauen weisen Werte zwischen 14 und 237 pg/ml auf. Serumöstrogenkonzentrationen <19 pg/ml wurden nicht näher quantifiziert. Frauen über 50 Jahre wurden bei einem Serumöstrogenwert unter 20 pg/ml und Männer (alle Alterstufen) bei einem Serumtestosteronwert unter 3,5 ng/ml als hypogonadisch definiert.

2.6 Statistische Analysen

Datenmanagement und statistischen Analysen wurden mit Hilfe des SPSS (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Alle dargestellten Daten sind Absolutwerte oder Mittelwerte \pm SEM (Standard Error of the Mean). Die Verteilung der Meßwerte wurde mit Hilfe des Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Testes sowie eines Histogrammes und q-q-Plots für jede Meßvariable in jeder Therapiegruppe untersucht. Die in jeder Therapiegruppe für jeden Patienten erhobenen Variablen (BMD-Differenzen für LWS und SH, Alter, Therapiedauer, kumulative Gesamtdosis an Prednisolon, Verordnungsdauer von Prednisolon) wurden verglichen und mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes für k-unabhängige Stichproben, sowie mit Hilfe des U-Testes nach Mann-Whitney für 2 unverbundene Stichproben gegeneinander getestet. Häufigkeitsanalysen (Geschlechtsunterschiede, Respons/Nonresponsvergleich) wurden mit Hilfe des Chi-quadrat-Testes nach Person durchgeführt. Bei Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman erhoben. Alle Regressionen sind lineare Regressionen. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Ein Regressionsgeradenvergleich zwischen Kontrollgruppe bzw. Nonresponderpopulation und der entsprechenden ethnologischen Normalpopulation konnte auf Grund der Nichtverfügbarkeit von Originaldaten nicht durchgeführt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Knochendichtestatus vor LTX

Die Verteilung der präoperativen Osteoporosestadien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Präoperativer Osteoporosestatus (n=177)

Osteoporosestadium	Lokalisation	n= (%)
schwere Osteoporose (BMD <70%)	An der LWS und am SH	2 (1,13%)
	Nur an der LWS und mäßige Osteoporose am SH	1 (0,56%)
	Nur an der LWS und leichte Osteoporose am SH	1 (0,56%)
	Nur an der LWS und norm. Knochendichte am SH	1 (0,56%)
	Nur am SH und mäßige Osteoporose an der LWS	1 (0,56%)
	Nur am SH und leichte Osteoporose an der LWS	3 (1,69%)
mäßige Osteoporose (BMD 70-79%)	An der LWS und am SH	4 (2,26%)
	Nur an der LWS und leichte Osteoporose am SH	5 (2,82%)
	Nur am SH und leichte Osteoporose an der LWS	5 (2,82%)
leichte Osteoporose (BMD 80-89%)	An der LWS und am SH	19 (10,73%)
	Nur an der LWS und mäßige Osteoporose am SH	5 (2,82%)
	Nur am SH und mäßige Osteoporose an der LWS	5 (2,82%)
norm. Knochendichte (BMD >90%)	An der LWS und am SH	125 (70,62%)

Abhängig von der Art der Lebererkrankung gab es insgesamt signifikante Differenzen der präoperativ gemessenen BMD am Schenkelhals (SH, $p=0,0070$). An der Lendenwirbelsäule (LWS) waren die präoperativen BMD-Werte nicht signifikant verschieden (Kruskal Wallis 1-Way-Anova).

Die niedrigsten präoperativen BMD-Werte wiesen Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (PSC), gefolgt von Patienten mit Autoimmunzirrhose und Primärer biliärer Zirrhose (PBC) auf (Tabelle 4, Abbildung 3). Die höchsten präoperativen BMD-Werte wurden bei Patienten mit virusbedingter Zirrhose gemessen. Die BMD am Schenkelhals (BMD-SH) der

Patienten mit alkoholisch bedingter Zirrhose war präoperativ signifikant erhöht gegenüber der präoperativen BMD-SH von Patienten mit PSC ($p=0,016$). Autoimmunzirrhrotische Patienten wiesen gegenüber Patienten mit virusinduzierter Zirrhose signifikant niedrigere BMD-SH Werte auf ($p=0,0025$). Patienten mit kryptogener Zirrhose hatten eine größere BMD-SH als PSC-Patienten ($p=0,0404$). Die BMD-SH der PBC- und PSC-Patienten war gegenüber der BMD-SH von Patienten mit viral induzierter Zirrhose signifikant vermindert ($p=0,0068$; $p=0,0017$). Die BMD-SH der Patienten mit „Anderen“ Lebererkrankungen (Tabelle 4) wich gegenüber der BMD-SH von PSC-Patienten ($p=0,00381$) signifikant ab.

Tabelle 4: Präoperative Knochendichte* (Bone Mineral Density) und postoperativer Knochendichteabfall** unter Berücksichtigung von LTX-Indikationen (n=177)

Lebererkrankung	BMD-LWS in % { \pm SEM}*	BMD-SH in % { \pm SEM}*	postop.Abfall LWS in % { \pm SEM}**	postop.Abfall SH in % { \pm SEM}**
alkoholische Zirrhose *n=41; **n=38	91,927 { \pm 1,594}	96,585 { \pm 2,239}	-3,921 { \pm 1,269}	-6,605 { \pm 1,385}
Autoimmunzirrhose *n=8; **n=7	91,375 { \pm 4,512}	88,750 { \pm 3,294}	-5,571 { \pm 4,854}	-3,429 { \pm 1,510}
kryptogene Zirrhose *n=8; **n=8	97,625 { \pm 4,474}	97,750 { \pm 5,199}	-4,500 { \pm 3,128}	-5,125 { \pm 3,583}
Virushepatitis ⁺ *n=58; **n=46	96,914 \pm 1,831	99,810 \pm 1,616	-4,652 \pm 1,357	-4,826 \pm 1,071
PBC ¹ *n=21; **n=17	92,000 { \pm 3,173}	89,333 { \pm 3,819}	-7,706 { \pm 2,475}	-8,471 { \pm 1,732}
PSC ² *n=8; **n=9	88,875 { \pm 7,383}	83,500 { \pm 3,873}	-10,333 { \pm 3,756}	-6,556 { \pm 1,582}
Andere *n=25; **n=19	95,360 { \pm 93,280}	95,360 { \pm 3,586}	-0,720 { \pm 1,586}	-0,08 { \pm 1,902}
⁺ HBV-Zirrhose, HCV-Zirrhose, NANB-Zirrhose				
¹ PBC (Primäre biliäre Zirrhose), ² (Primär sklerosierende Cholangitis)				

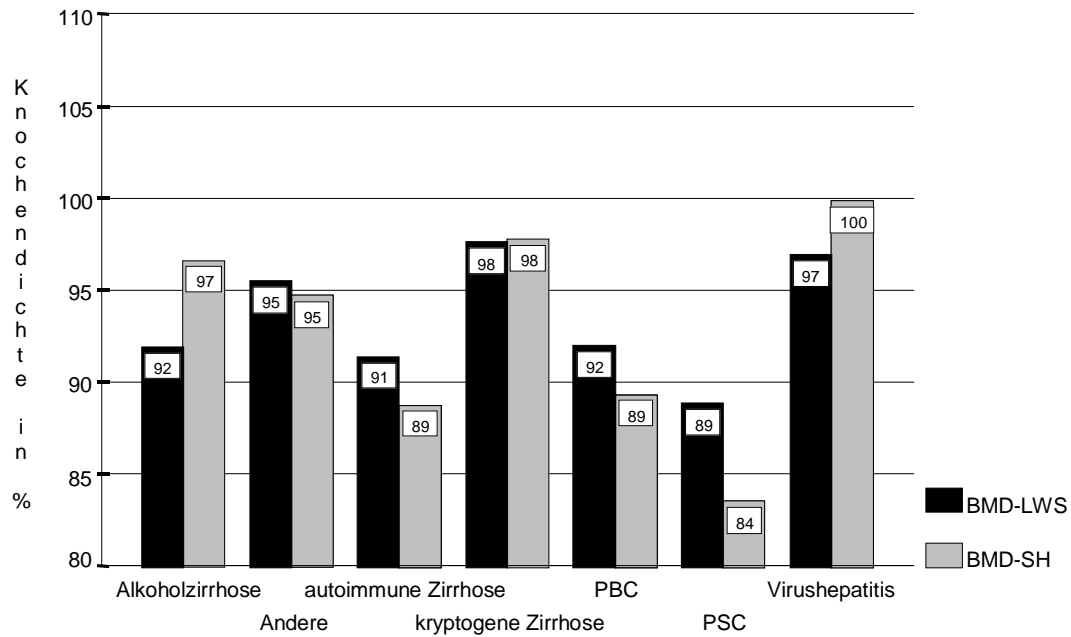


Abbildung 3: Präoperative Knochendichte (Bone Mineral Density) und LTX-Indikationen (n=177); $p < 0,01$ zwischen BMD-SH [Virushepatitis] und BMD-SH [PBC, PSC]; $p < 0,05$ zwischen BMD-SH [Virushepatitis] und BMD-SH [Autoimmunzirrhose]; $p < 0,05$ zwischen BMD-SH [PSC] und BMD-SH [Andere, Alkoholzirrhose, kryptogene Zirrhose]

3.2 Postoperativer Knochendichteverlauf

Die Knochendichte fiel in den ersten 6 Monaten nach LTX im Mittel um $-4,533\%$ $\{\pm 0,753\}$ an der LWS und um $-4,953\%$ $\{\pm 1,453\}$ am SH ab (Abbildung 4).

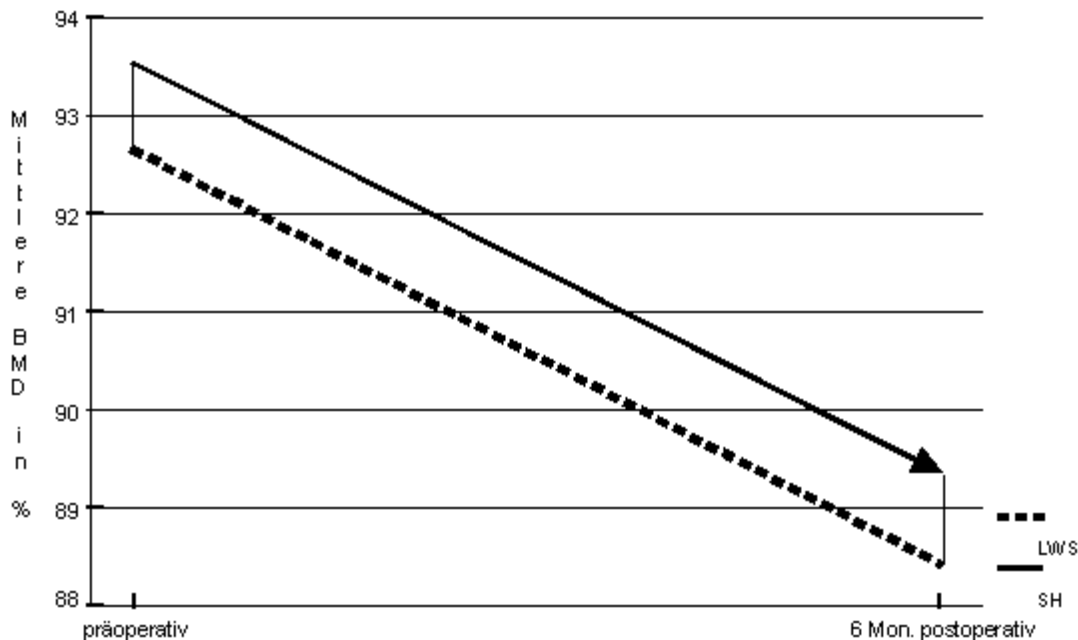


Abbildung 4: Postoperativer BMD-Abfall (n=56)

Unter Berücksichtigung der Indikationen verzeichneten Patienten, die auf Grund einer PSC transplantiert wurden, gefolgt von Patienten mit PBC, den größten postoperativen BMD-Abfall. Der BMD-Abfall an der LWS und dem SH bei Patienten mit „Anderen“ LTX-Ursachen (Abbildung 5) war signifikant kleiner als bei Patienten mit PBC, PSC, alkoholischer Zirrhose und virusinduzierter Zirrhose [(p=0,0209; p=0,0014 für PBC), (p=0,0209; p=0,0256 für PSC), (p=0,0028 am SH für alkoholische Zirrhose), (p=0,0491 am SH für virusinduzierte Zirrhose)]. Der BMD-Abfall am SH war bei PBC-Patienten größer als bei Patienten mit virusinduzierter Zirrhose (p=0,0260).

Unter Beleuchtung der Immunsuppression verzeichneten Patienten, die Cyclosporin A erhielten, gegenüber FK-506-Patienten einen größeren BMD-Abfall an der LWS (p=0,0249). Der Abfall am SH hingegen unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 6).

Zwischen dem BMD-Abfall und der innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate applizierten Urbasondosis bzw. Prednisolondosis fand sich kein Zusammenhang.

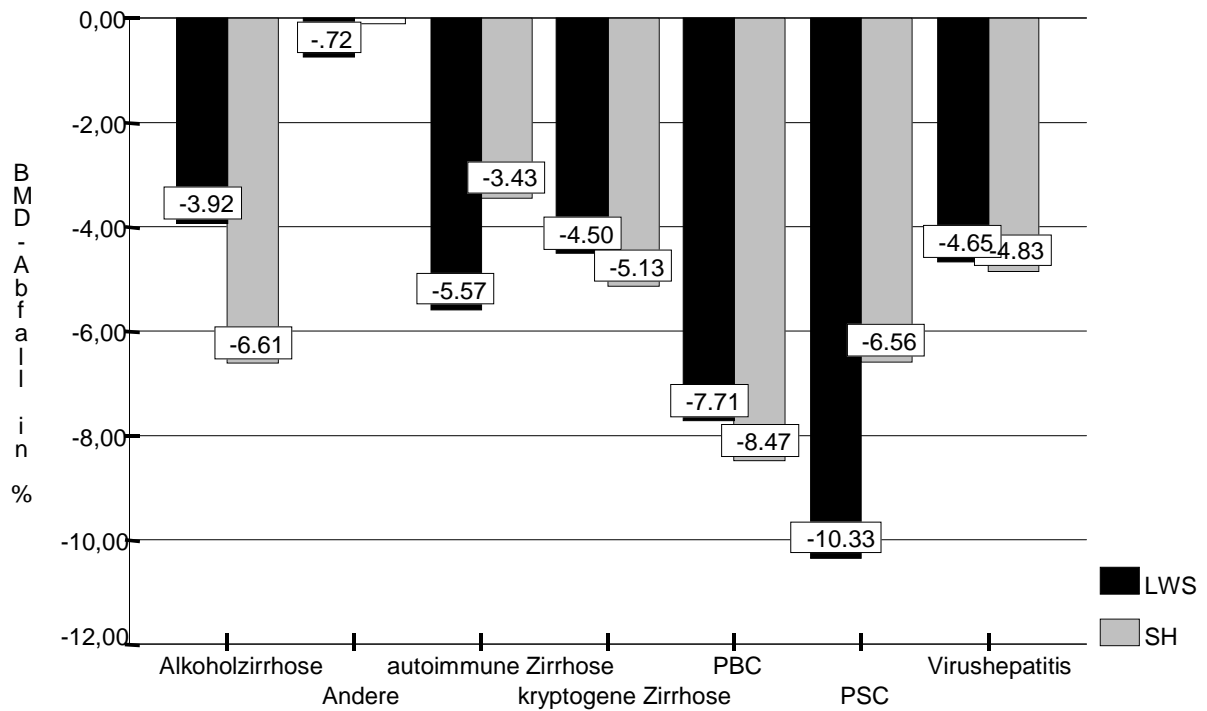


Abbildung 5: Postoperativer BMD-Abfall und Art der Lebererkrankung (n=56); $p < 0,05$ zwischen BMD-SH+LWS [Andere LTX-Ursachen] und BMD-SH+LWS [PBC, PSC] bzw. BMD-SH [Alkoholzirrhose, Viruszirrhose]

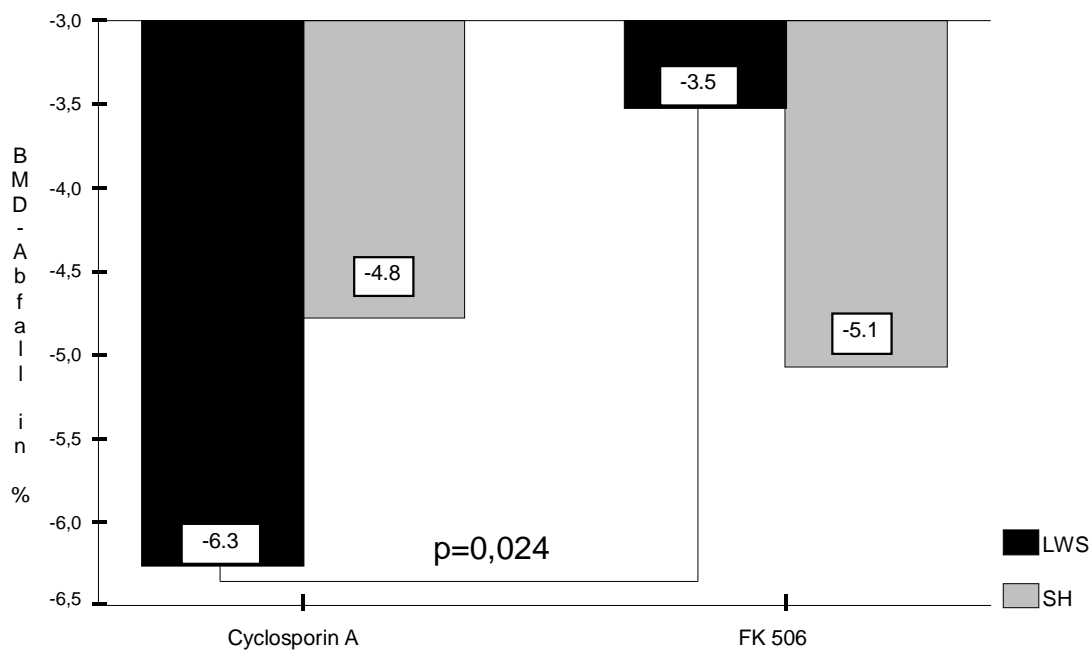


Abbildung 6: Postoperativer BMD-Abfall bei CsA- und FK-506-Patienten

3.3 Resultate in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe

Innerhalb der einzelnen Therapiegruppen sowie zwischen den Therapiegruppen und der Kontrollgruppe gab es im Bezug auf folgende Variablen signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis 1-Way-Anova):

BMD-Differenz LWS ($p < 0,001$), BMD-Differenz SH ($p < 0,001$), kumulative Gesamtmenge an Prednisolon ($p = 0,002$), kumulative Verordnungsdauer von Prednisolon ($p < 0,001$) und Therapiedauer ($p = 0,0002$).

3.3.1 Knochendichtedaten

Die erhobenen Knochendichtedaten BMD₁-LWS/SH (BMD-Wert bei Therapiebeginn), BMD₂-LWS/SH (BMD-Wert bei Therapieende), BMD-Differenz LWS/SH (BMD₂- BMD₁), Zuwachsrate (BMD₂-BMD₁/ BMD₁×100) sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Abbildung 7 zeigt vergleichend die BMD-Differenzmittelwerte (LWS und SH) der Therapiegruppen und der Kontrollgruppe.

In allen Therapiegruppen ergab sich im Mittel ein Knochendichtezuwachs (positive BMD-Differenz) an der LWS und am SH. In der Kontrollgruppe (CG) stieg die Knochendichte an der LWS innerhalb des Beobachtungszeitraumes nur leicht an (BMD-Differenz: 1,988% ±0,585), fiel am Schenkelhals aber ab (BMD-Differenz: -1,224% ±0,521).

Die Therapiegruppen 2, 3, 4 und 5 erzielten gegenüber der Kontrollgruppe (CG) signifikant größere BMD-Differenzen/Zuwachsraten an LWS und SH ($p < 0,001$). Innerhalb der Therapiegruppen 2, 3, 4 und 5 waren die BMD-Differenzen nicht signifikant verschieden.

An der LWS wurde die größte BMD-Differenz (BMD₂-BMD₁) in Therapiegruppe 4 (7,942% ±0,886), die größte Zuwachsrate (BMD₂-BMD₁/BMD₁×100) in Therapiegruppe 5 (10,674% ±1,365) erzielt. Am SH wurden in Therapiegruppe 5 die größten BMD-Differenzen (6,408% ±1,526) sowie die größten Zuwachsraten (12,795% ±5,367) erzielt. Patienten, die nur mit 0,25µg Calcitriol (TG1) behandelt wurden, hatten innerhalb der Therapiegruppen im Mittel die geringsten BMD-Differenzen/Knochendichtezuwachsraten an LWS und SH (s.a. Tabelle 5 und Abbildung 7). An der LWS waren beide Beträge gegenüber den Therapiegruppen 4 und 5 signifikant erniedrigt ($p = 0,0167$; $p = 0,0254$), gegenüber den Kontrollgruppendifferenzen oder Zuwachsraten nicht signifikant verändert. Am Schenkelhals lag die mittlere BMD-Differenz der Therapiegruppe 1 signifikant unter der mittleren BMD-Differenz der Therapiegruppen 3, 4 und 5 ($p = 0,0274$; $p = 0,0381$; $p = 0,0248$).

Tabelle 5: Demographische- und Knochendichtedaten (Bone Mineral Density) von 509 Patienten nach LTX [[†]BMD₁ = Knochendichtewert bei Therapiebeginn; ^{**}BMD₂ = Knochendichtewert bei Therapieende; [†]BMD-Differenz = BMD₂-BMD₁; ⁺⁺Zuwachsrate = BMD₂-BMD₁/BMD₁×100].

	TG1	TG2	TG3	TG4	TG5	CG
Patienten gesamt (n=)	35	37	76	86	49	246
Geschlecht [m/w] (n=)	16/19	21/16	45/31	49/37	30/19	145/101
Alter männlich (Jahre)	44,812	53,071	47,800	50,092	48,067	47,938
± SEM	± 2,612	± 2,037	± 1,515	± 1,342	± 1,759	± 0,900
Range	21 - 59	24 - 70	24 - 70	25 - 70	25 - 64	22 - 72
Alter weiblich (Jahre)	44,974	45,344	44,210	47,014	48,763	44,975
± SEM	± 2,540	± 2,608	± 2,283	± 2,166	± 2,564	± 1,220
Range	22 - 61	30 - 62	20 - 66	20 - 68	25 - 62	6 - 68
BMD₁-LWS (%)[*]	83,000	81,838	81,671	81,86	75,612	99,252
± SEM	± 1,571	± 0,996	± 1,068	± 1,081	± 1,428	± 0,711
BMD₂-LWS (%)^{**}	87,657	87,351	89,566	89,802	83,347	101,240
± SEM	± 2,086	± 1,720	± 1,272	± 1,265	± 1,541	± 0,822
BMD-Differenz LWS (%)[†]	4,657	5,514	7,895	7,942	7,735	1,988
± SEM	± 1,234	± 0,879	± 1,018	± 0,886	± 1,018	± 0,585
Zuwachsrate LWS (%)⁺⁺	5,590	7,330	10,170	10,101	10,674	2,250
± SEM	± 1,371	± 1,140	± 1,422	± 1,167	± 1,365	± 0,592
BMD₁-SH (%)[*]	82,8	85,486	83,132	84,128	75,163	100,89
± SEM	± 1,759	± 1,882	± 1,293	± 1,071	± 1,92	± 0,749
BMD₂-SH (%)^{**}	82,886	88,324	87,75	88,291	81,571	99,667
± SEM	± 2,134	± 1,754	± 1,459	± 1,1	± 1,579	± 0,722
BMD-Differenz SH (%)[†]	0,086	2,838	4,618	4,163	6,408	-1,224
± SEM	± 1,651	± 1,321	± 1,009	± 0,706	± 1,526	± 0,526
Zuwachsrate SH (%)⁺⁺	0,435	3,892	5,950	5,224	12,795	-0,857
± SEM	± 1,905	± 1,572	± 1,393	± 0,850	± 5,367	± 0,521

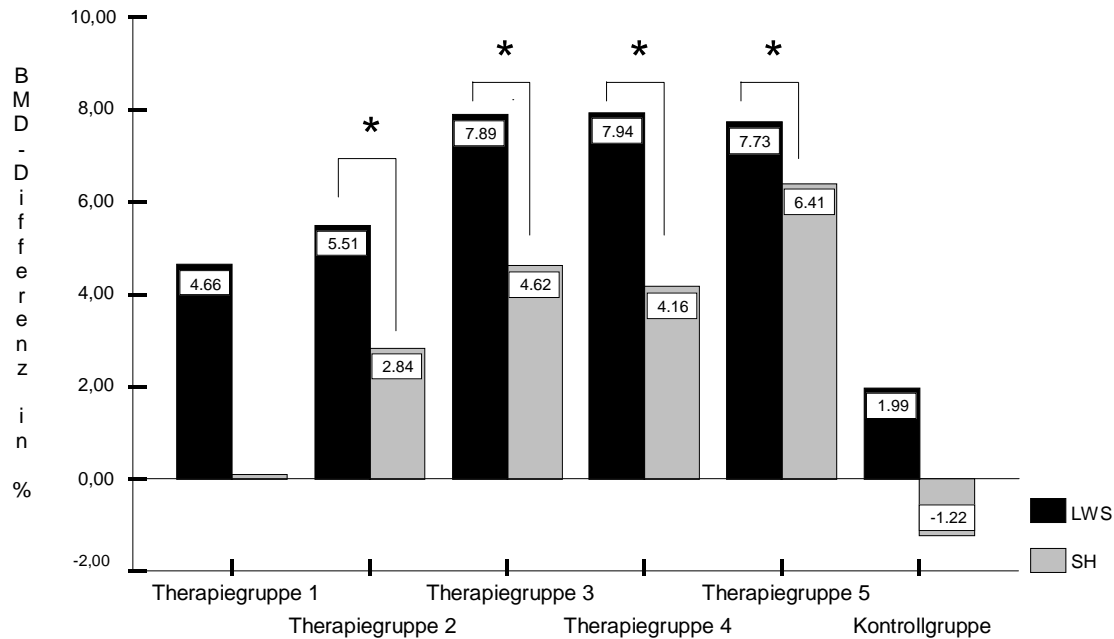


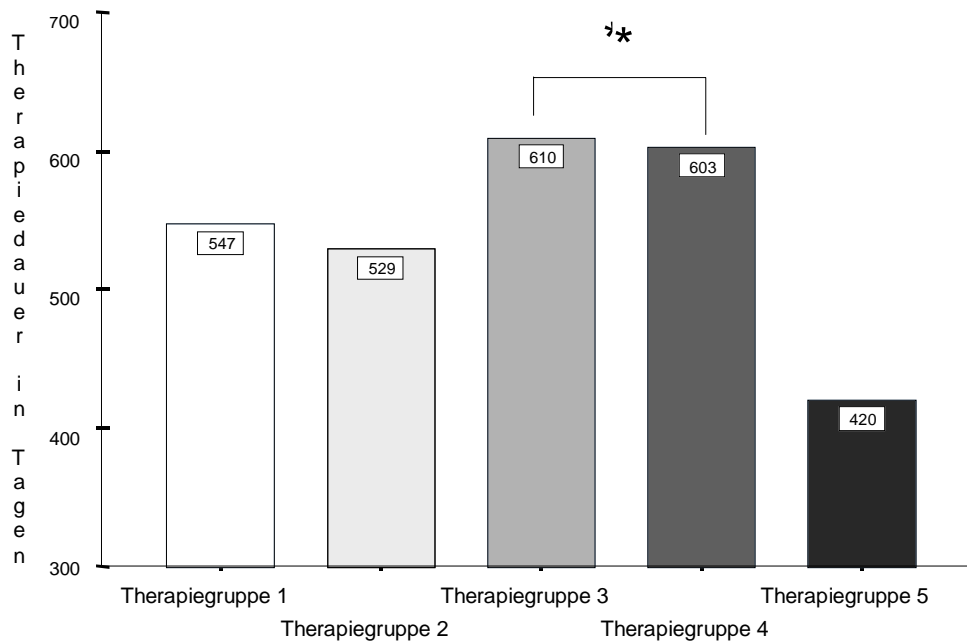
Abbildung 7: Innerhalb des Therapiezeitraumes (Tabelle 6, Abbildung 8) erzielte Knochendichtedifferenzen [Knochendichte bei Therapieende (BMD_2) - Knochendichte bei Therapiebeginn (BMD_1)] in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe (* $p < 0,001$ gegenüber der Kontrollgruppe). Therapiegruppe 1: 0,25 μ g Calcitriol, Therapiegruppe 2: 0,25 μ g Calcitriol + 1000 mg Kalzium, Therapiegruppe 3: 0,5 μ g Calcitriol allein, Therapiegruppe 4: 0,5 μ g Calcitriol + 1000 mg Kalzium, Therapiegruppe 5: 0,5 μ g Calcitriol + 1000 mg Kalzium + 25 mg Natriumfluorid. $P=0,0167$ und $p=0,0254$ für die Differenz zwischen Therapiegruppe 1 und Therapiegruppe 4, 5 (Lendenwirbelsäule - LWS). Am Schenkelhals (SH) war die BMD-Differenz in Therapiegruppe 1 signifikant niedriger als in den Therapiegruppen 3, 4 und 5 ($p=0,0274$; $p=0,0381$; $p=0,0248$).

3.3.2 Therapiedauer

In Tabelle 6 und Abbildung 8 ist die Therapiedauer der Therapiegruppen wiedergegeben. Am längsten wurde in Therapiegruppe 3, am kürzesten in Therapiegruppe 5 therapiert. Signifikante Unterschiede in der Therapiedauer wurden nur zwischen Therapiegruppe 5 und Therapiegruppe 3 ($p=0,0086$), sowie Therapiegruppe 5 und Therapiegruppe 4 ($p=0,0004$) beobachtet.

Tabelle 6: Therapiedauer in den Therapiegruppen

	TG1	TG2	TG3	TG4	TG5
Therapiedauer in Tagen	547,229	529,405	609,697	603,058	420,347
± SEM	±75,979	±64,129	±46,299	±35,049	±36,303

**Abbildung 8:** Therapiedauer in den Therapiegruppen; * $p < 0,01$ gegenüber Therapiegruppe 5

3.3.3 Immunsuppression

Die mittlere kumulative Prednisolondosis, die kumulative Verordnungsdauer an Prednisolon und die Häufigkeitsverteilung von Cyclosporin A sowie Tacrolimus sind in Tabelle 7 und Abbildung 9 dargestellt.

Die Basisimmunsuppression des gesamten Patientenkollektivs betrachtend, erhielten Patienten mit Cyclosporin A kumulativ deutlich mehr Kortison als Patienten mit Tacrolimus ($p < 0,001$), (Tabelle 8 und Abbildung 11).

Bezogen auf die Therapiegruppen wurde Prednisolon kumulativ mehr und länger verordnet als in der unbehandelten Kontrollgruppe.

In den Therapiegruppe 2, 3 und 4 wurde wesentlich mehr Prednisolon verabreicht als in Therapiegruppe 5 ($p = 0,002$; $p = 0,032$; $p = 0,006$) und in der Kontrollgruppe CG ($p = 0,002$; $p = 0,045$; $p = 0,008$).

Bezogen auf die dosisunabhängige kumulative Verordnungsdauer von Prednisolon waren die Patienten der Therapiegruppen 1, 2, 3, 4 auch wesentlich länger einer Kortisontherapie ausgesetzt als Patienten der Therapiegruppe 5 ($p=0,003$; $p<0,001$; $p=0,006$; $p<0,001$) und Patienten der Kontrollgruppe CG ($p=0,007$; $p<0,001$; $p=0,014$; $p<0,001$). Weiterhin gab es zwischen Therapiegruppe 3 und 2 bzw. 4 bezüglich der Verordnungsdauer ($p=0,009$; $p=0,028$) signifikante Differenzen.

Tabelle 7: Verordnete Immunsuppression in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe

(kum.=kumulativ)	TG1	TG2	TG3	TG4	TG5	CG
kum. Prednisolondosis (mg)	8017,17	10097,1	7973,7	8510,11	6723,14	7405,71
\pm SEM	$\pm 855,34$	$\pm 1072,1$	$\pm 549,80$	$\pm 529,74$	$\pm 646,78$	$\pm 332,18$
kum. Verordnungsdauer (d)	1334,77	1510,24	1217,29	1444,18	942,20	1058,72
\pm SEM	$\pm 106,17$	$\pm 97,61$	$\pm 68,32$	$\pm 66,98$	$\pm 78,89$	$\pm 39,96$
Cyclosporin A (n=)	18	22	44	55	27	144
FK 506 (n=)	17	15	32	31	22	102

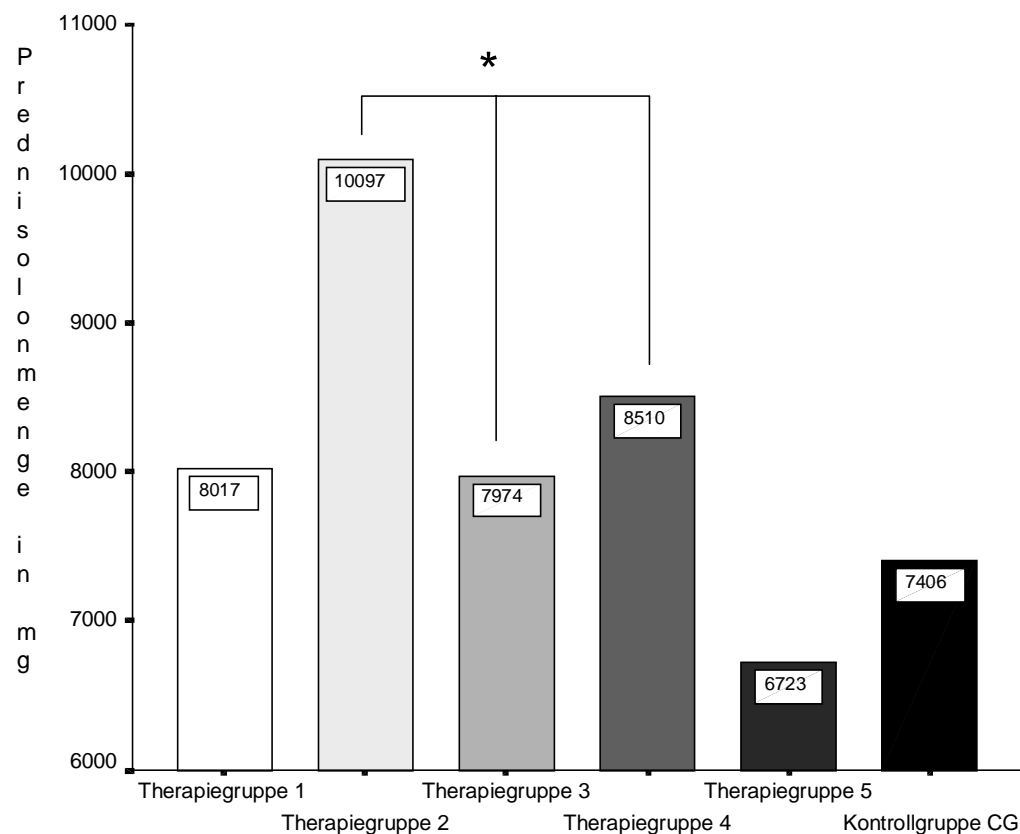


Abbildung 9: Vergleich der kumulativen Verordnungsmenge von Prednisolon; * $p<0,05$ gegenüber der Kontrollgruppe CG

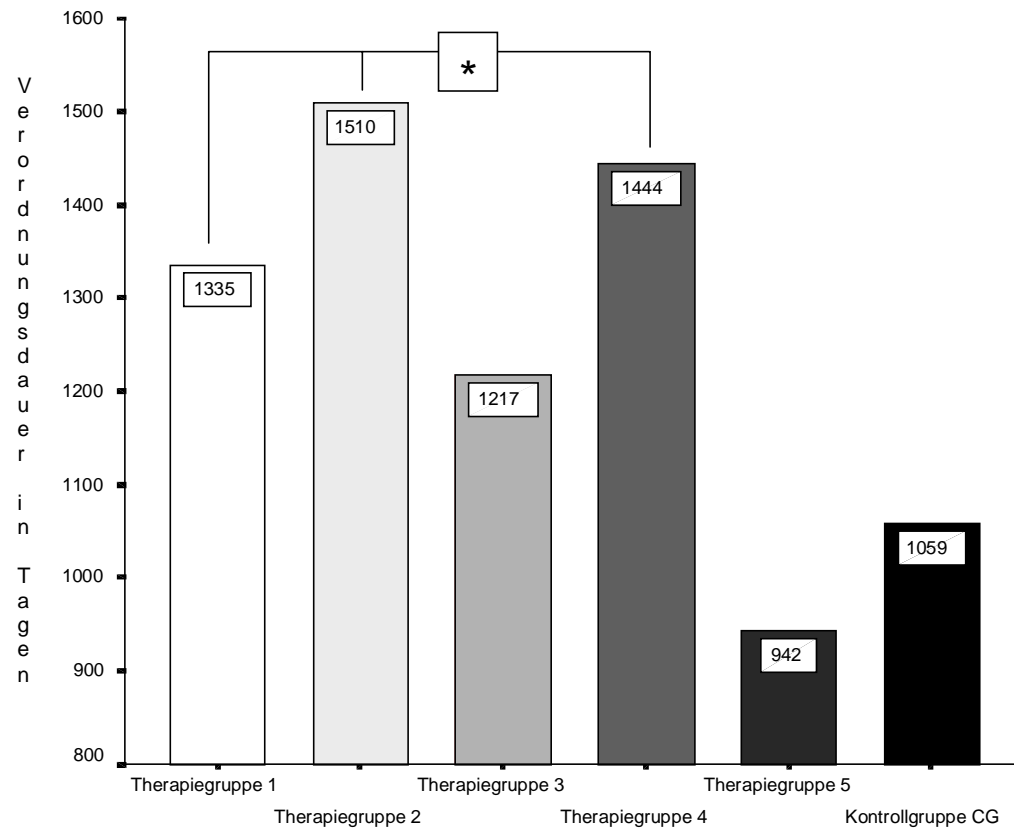


Abbildung 10: Vergleich der kumulativen Verordnungsdauer von Prednisolon [dosisunabhängig]; * $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe CG

Tabelle 8: Prednisolongaben bei Patienten mit Cyclosporin A oder Tacrolimus als Basisimmunsuppression

	Cyclosporin A	FK 506
kumulative Prednisolondosis (mg)	9238,344	6008,782
± SEM	±307,042	±278,409
kumulative Verordnungsdauer (d)	1373,737	938,949
± SEM	±36,076	±35,832

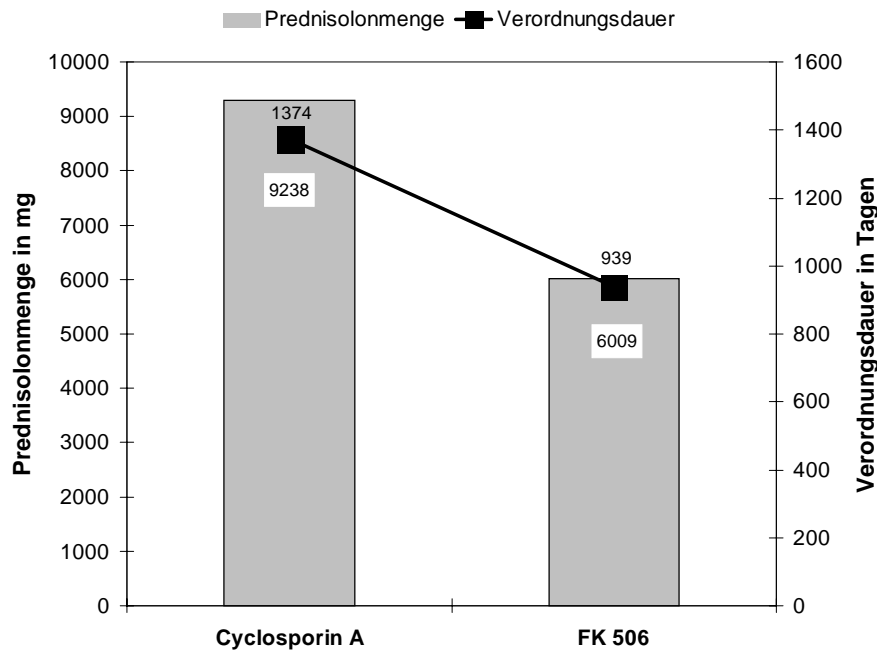


Abbildung 11: Vergleich der kumulat. Verordnungsmenge sowie Verordnungsdauer von Prednisolon bei Tacrolimus- bzw. Cyclosporin-A-Patienten ($p < 0,001$)

3.3.4 Hormonstatus

6 Monate postoperativ waren 90,6% der Frauen über 50 Jahre (Serumöstrogen < 20 pg/ml) und 23,6% der Männer (Serumtestosteron $< 3,5$ ng/ml) hypogonadisch. Die Serumwerte korrelierten nicht mit der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Knochendichte. Betrachtet man alle insgesamt gemessenen Serumhormonkonzentrationen, wiesen 17,5% des gemessenen Serumtestosterons und 78,3% des Serumöstrogens hypogonadische Werte auf.

Die Serumtestosteronkonzentrationen bei Männern und Serumöstrogenkonzentrationen bei Frauen über 50 Jahre (Tabelle 9) waren zwischen den Therapiegruppen bzw. zwischen den Therapiegruppen und der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden.

Tabelle 9: Hormonstatus

	TG1	TG2	TG3	TG4	TG5	CG
Serumtestosteron [m] in ng/ml	5,9580	4,877	5,259	5,012	5,367	5,353
± SEM	± 0,459	± 0,308	± 0,202	± 0,205	± 0,28	± 0,11
Serumöstrogen* [w] in pg/ml	20,60	19	21,13	33,09	30,83	35,53
± SEM	± 1,60	± 0,00	± 1,30	± 7,03	± 9,61	± 5,59

3.3.4 Komplikationen und Nebenwirkungen

Pathologische Frakturen traten insgesamt selten auf (Tabelle 10). 9 Patienten (1,77 %) erlitten atraumatische Frakturen bzw. Frakturen nach einem geringen Trauma, davon waren 8 Patienten (77,8 %) zum Frakturzeitpunkt ohne Therapie (Tabelle 11). Bei allen Frakturpatienten war die Knochendichte verschiedengradig, aber nicht generalisiert verringert. 5 dieser Patienten (55,6 %) standen zum Zeitpunkt der Fraktur zwar unter keiner Therapie, sie wurden allerdings zu einem früheren Zeitpunkt bereits therapiert und können somit nicht Tabelle 10 aufgeführt werden (siehe Material und Methoden).

Calcitriol allein sowie in Kombination mit Kalzium und Natriumfluorid wurde im Allgemeinen gut toleriert. Bei einem Patienten wurde nach 10 Monaten Therapie mit 0,5µg Calcitriol (TG3) eine Nephrolithiasis festgestellt, woraufhin die Therapie umgehend abgesetzt wurde. Es bleibt allerdings unklar, ob ein Zusammenhang mit der Therapie bestand, da die Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat vor und während der Medikation im Normbereich lagen. Osteonekrose und Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie, Hautausschlag, Kopfschmerz, Rhinorrhö und gastrointestinale Symptome wurden nicht beobachtet.

30 Patienten sind während des Erhebungszeitraumes der Studie verstorben. Die Todesursachen standen in keiner Beziehung zu dieser Studie.

Tabelle 10: Fraktur- und Komplikationsinzidenz in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe

	TG1	TG2	TG3	TG4	TG5	CG
pathologische Frakturen (n=) [atraumatisch oder nach geringem Trauma]	1	-	1	-	-	3
andere Komplikationen/ Nebenwirkungen (n=)	-	-	1	-	-	-

Tabelle 11: Frakturart, Frakturursache, Therapie sowie die vor dem Frakturereignis gemessenen BMD-Werte (LWS und SH) ;[CG = Kontrollgruppe; TG = Therapiegruppe ; *BMD gemessen vor dem Frakturereignis; ** zum Frakturzeitpunkt (FZ); +Frakturereignis vor LTX]

Frakturart	Frakturursache	LTX-Indikation	Tage nach LTX	BMD-LWS (%) *	BMD-SH (%) *	Therapie zum FZ **
Wirbelkörperfraktur (BWK 12)	atraumatisch	alkoholtox. Zirrhose	283	78	74	nein
Wirbelkörperfraktur (BWK 12)	Ausrutschen	Viruszirrhose	302	84	82	nein
pertrochantere Femurfraktur	Stolpern über Teppichkante	Viruszirrhose	257	66	101	nein
Radiusfraktur rechts	Abstützen	Viruszirrhose	1121	76	93	nein (CG)
Sitzbeinfraktur	nicht bekannt	Viruszirrhose	501	66	101	nein
Humerusfraktur rechts	leichter Sturz	PBC	-258 ⁺	56	69	nein (CG)
Radiusfraktur distal	Abstützen	kryptogene Zirrhose	213	58	83	nein (CG)
Humerusfraktur	Hängenbleiben am Treppengeländer	Viruszirrhose	965	72	86	ja (TG3)
Wirbelkörperfraktur (BWK 12)	Ausrutschen	autoimmune Zirrhose	301	68	90	ja (TG1)

3.3.5 Therapieende/Therapiegruppenwechsel

In Therapiegruppe 3 konnten 27,6% der Patienten ihre Therapie auf Grund einer Normalisierung der BMD beenden [vergl. (TG1 17,1%; TG2 18,9%; TG4 24,4%; TG5 2,04%]. Nach deutlichem Anstieg der BMD in TG5 konnte die Therapie bei 26,4% der Patienten auf ein niedrigeres Niveau gestuft werden [vergl. (TG4 11,6%; TG2 5,4%)].

Bei 45% der Patienten aus Therapiegruppe 1 mußte wegen negativer Therapieantwort (Nonrespons) oder nur geringfügigem BMD-Anstieg die Therapie intensiviert werden [vergl. (TG2 51%, TG3 13%, TG4 9,3%)].

Die Noncompliancerate der Patienten lag in TG1 bei 8,6%, in TG2 bei 5,4%, in TG3 bei 1,5%, in TG4 bei 1,2% und in TG5 bei 6,1% (Tabelle 12).

Tabelle 12: Therapiegruppenwechsel mit Art und Ursache der Umstufung

Wechsel	Anzahl (n _{ges} =%)	Einstufungsgrund
von TG1 nach TG2	5=14,3%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=3) - Intensivierung der Therapie am SH (n=2)
von TG1 nach TG3	9=25,7%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=6) - Intensivierung der Therapie an der LWS (n=1) - Intensivierung der Therapie am SH (n=2)
von TG1 nach TG4	1=2,85%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH
von TG1 nach TG5	1=2,85%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH
Therapieende/Abbruch TG1	9=25,7%	- Therapieende nach Normalisierung der BMD an LWS und SH (n=6) - fehlende Compliance des Patienten (n=3)
von TG2 nach TG1	2=5,4%	- Therapiereduktion nach Anstieg der BMD an LWS und SH (n=1) - Therapiereduktion nach Anstieg der BMD-LWS (n=1)
von TG2 nach TG3	3=8,1%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=1) - Intensivierung der Therapie an der LWS (n=2)

von TG2 nach TG4	13=35,1%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=6) - Intensivierung der Therapie an der LWS (n=4) - Intensivierung der Therapie am SH (n=3)
von TG2 nach TG5	3=8,1%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=2) - Intensivierung der Therapie am SH (n=1)
Therapieende/Abbruch TG2	9=24,3%	- Therapieende nach Normalisierung der BMD an LWS und SH (n=7) - fehlende Compliance des Patienten (n=2)
von TG3 nach TG4	3=3,9%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH (n=2) - Intensivierung der Therapie am SH (n=1)
von TG3 nach TG5	7=10,4%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH
Therapieende/Abbruch TG3	22=28,9%	- Therapieende nach Normalisierung der BMD an LWS und SH (n=21) - fehlende Compliance des Patienten (n=1)
von TG4 nach TG1	1=1,2%	- Therapiereduktion nach deutlichem Anstieg der BMD an LWS und SH
von TG4 nach TG2	2=2,3%	- Therapiereduktion nach deutlichem Anstieg der BMD an LWS und SH
von TG4 nach TG3	7=8,1%	- Therapiereduktion nach deutlichem Anstieg der BMD an LWS und SH (n=6) - fehlende Compliance des Patienten (n=1)
von TG4 nach TG5	8=9,3%	- Intensivierung der Therapie an LWS und SH
Therapieende/Abbruch TG4	25=29,1%	- Therapieende nach Normalisierung der BMD an LWS und SH (n=21) - fehlende Compliance des Patienten (n=4)
von TG5 nach TG3	2=4,1%	- Therapiereduktion nach deutlichem Anstieg der BMD an LWS und SH
von TG5 nach TG4	11=22,4%	- Therapiereduktion nach deutlichem Anstieg der BMD an LWS und SH

Therapieende/Abbruch TG5	4=8,1%	- Therapieende nach Normalisierung der BMD an LWS und SH (n=1) - fehlende Compliance des Patienten (n=3)
--------------------------	--------	---

3.3.6 Therapieantwort

In bezug auf die Therapierespons beziehungsweise Nonrespons (BMD-Differenz>0/BMD-Differenz<=0) für LWS und SH erzielten in den Therapiegruppen 2, 3, 4 und 5 wesentlich mehr Patienten im entsprechenden Therapiezeitraum verglichen mit der Kontrollgruppe CG einen Knochendichtezuwachs ($p=0,00366$; $p=0,00097$; $p<0,0001$; $p=0,00608$) (Tabelle 13, Abbildung 12). Ebenso erlitten wesentlich weniger Patienten einen Abfall bzw. keine Änderung der Knochendichte an LWS und SH verglichen mit der Kontrollgruppe ($p=0,00419$; $p=0,01545$; $p=0,00026$; $p=0,00213$). Der Anteil der Patienten mit einem Knochendichtezuwachs bzw. Abfall beider Meßvariablen in TG1 unterschied sich hingegen nicht signifikant zur Kontrollgruppe CG. Innerhalb der Therapiegruppen wich der Anteil von Respondern/Nonrespondern für LWS und SH nicht signifikant ab.

Bezogen auf die Therapierespons/Nonrespons nur für LWS bzw. nur SH gab es zwischen den Therapiegruppen sowie zwischen den Therapiegruppen und der Kontrollgruppe CG keine signifikanten Differenzen.

Tabelle 13: Therapieantwort (Therapierespons/Nonrespons)

		TG1	TG2	TG3	TG4	TG5	CG
Respons an LWS und SH	(n=)	15	26	49	62	31	76
	{%}	{43%}	{70%}	{64%}	{72%}	{64%}	{35%}
Respons an der LWS bei Nonrespons am SH	(n=)	12	9	13	15	12	47
	{%}	{34%}	{24%}	{17%}	{17%}	{24%}	{21%}
Respons am SH bei Nonrespons an der LWS	(n=)	4	1	5	4	4	25
	{%}	{11%}	{3%}	{7%}	{5%}	{8%}	{11%}
Nonrespons an LWS und SH	(n=)	4	1	9	5	2	71
	{%}	{11%}	{3%}	{12%}	{6%}	{4%}	{32%}

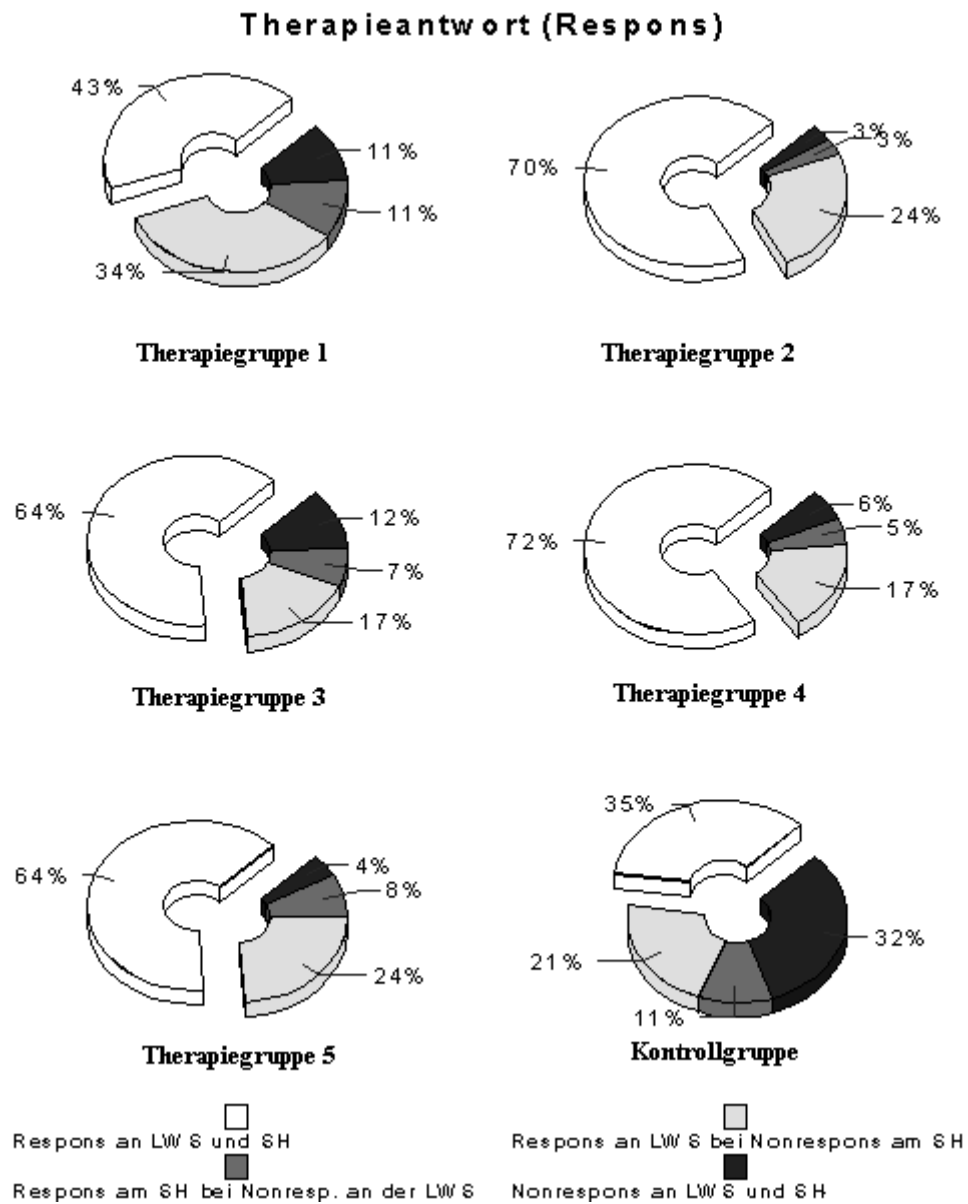


Abbildung 12: Therapieantwort

3.3.7 Einflußgrößen in der Kontrollgruppe und in den Nonresponderpopulationen

Es wurden geschlechtsspezifische Korrelationsanalysen in der Kontrollgruppe sowie in den 3 Nonresponderpopulationen (Nonresponder LWS und SH, Nonresponder nur LWS, Nonresponder nur SH) durchgeführt. Dabei wurden BMD-LWS, BMD-SH, Serumöstrogenkonzentration (Frauen), Serumtestosteronkonzentration (Männer), Alter und Prednisolondosis miteinander in Beziehung gesetzt.

Bei den Frauen der Kontrollgruppe (n=62) fand sich zwischen der BMD-LWS und der BMD-SH eine signifikant positive Korrelation ($r_s = 0,4196$; $p = 0,001$), zwischen der BMD-LWS und dem Alter eine signifikant negative Korrelation ($r_s = -0,4023$; $p = 0,001$), sowie zwischen der BMD-SH und dem Alter eine signifikant negative Korrelation ($r_s = -0,3810$; $p = 0,002$). Die Serumöstrogenkonzentration korrelierte stark negativ mit dem Alter ($r_s = -0,6428$; $p < 0,001$), sie korrelierte aber nicht mit der BMD-LWS/SH oder mit der Prednisolondosis. Bei den männlichen Patienten der Kontrollgruppe (n=87) korrelierten die BMD-LWS und die BMD-SH positiv miteinander ($r_s = 0,5843$; $p < 0,001$), die BMD-SH korrelierte invers mit dem Alter ($r_s = -0,3117$; $p = 0,003$). Das Serumtestosteron korrelierte nicht mit Knochendichte, Alter oder Prednisolondosis (Abbildung 13).

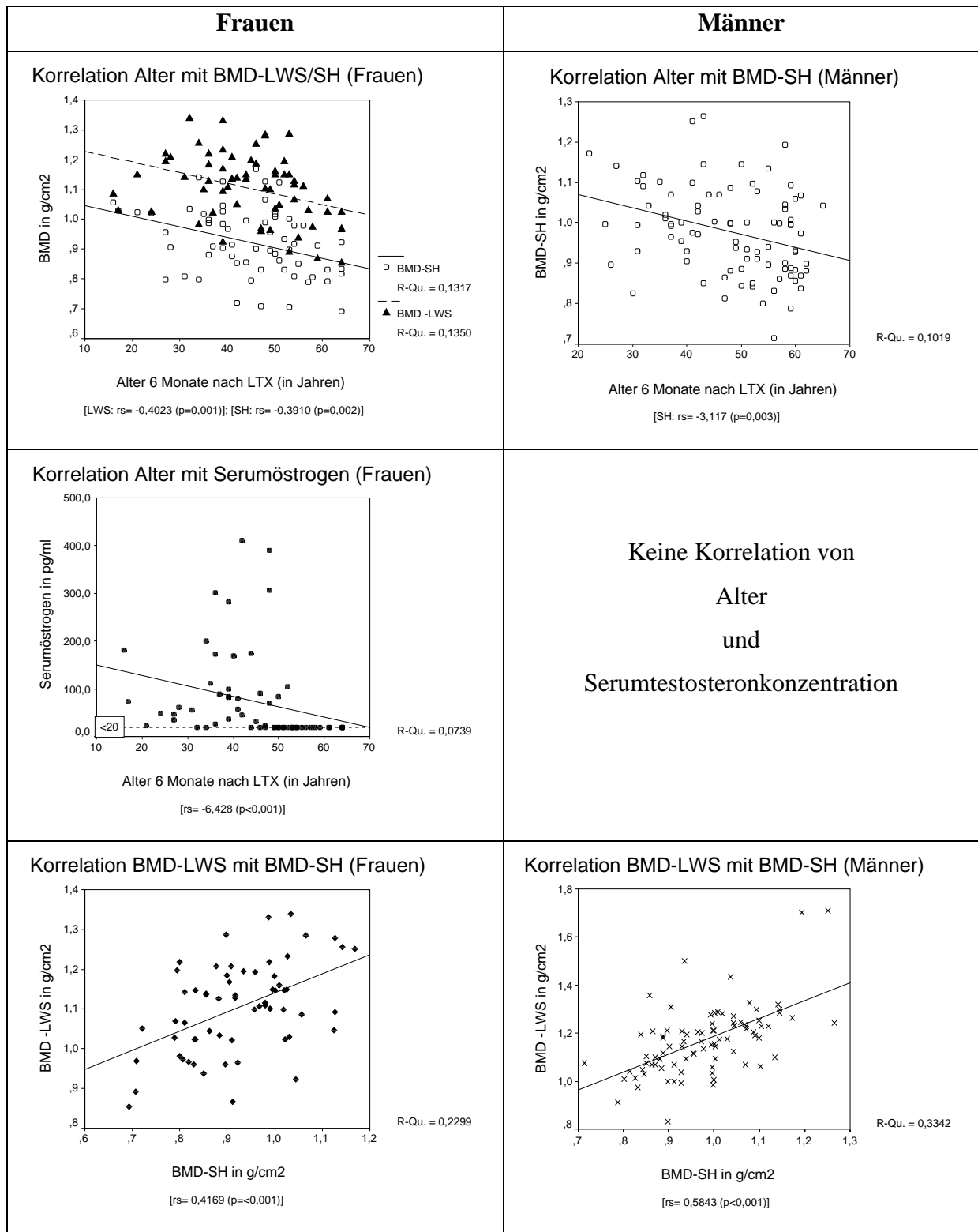


Abbildung 13a-e: Korrelationen in der Kontrollgruppe (Scatterplots)

Bei Patienten, die in bezug auf die Lendenwirbelsäule und den Schenkelhals nicht auf eine Therapie ansprachen, ergab sich nur bei den Frauen (n=6) eine negative Korrelation zwischen Serumöstrogenkonzentration und Alter ($r_s = -0,8452$; $p=0,034$), [Abbildung 14]. Weitere signifikante geschlechtsspezifische Korrelationen (s.o.) wurden nicht beobachtet.

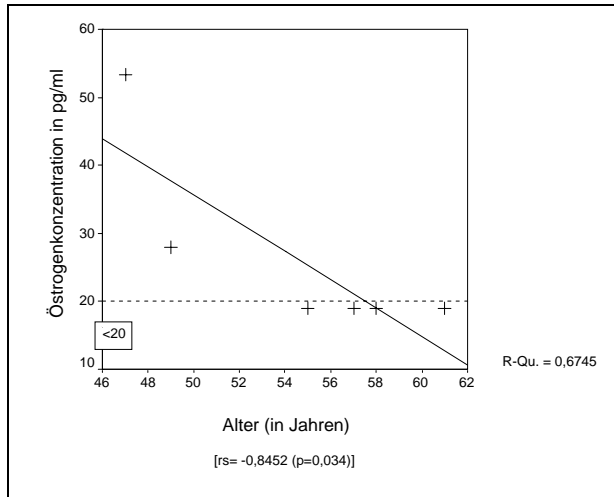


Abbildung 14: Korrelation Alter mit Serumöstrogen Nonresponder LWS und SH (Frauen)

Bei Patientinnen, die nur an der Lendenwirbelsäule auf keine Therapie ansprachen, wurde auf Grund des geringen Stichprobenumfanges (n=4) keine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei den männlichen Nonrespondern hinsichtlich der LWS (n=12) korrelierte die Prednisolondosis negativ mit der BMD-LWS ($r_s = -0,7243$; $p=0,042$), [Abbildung 15]. Weitere geschlechtsspezifische Korrelationen wurden in dieser Nonresponderpopulation (s.o.) nicht beobachtet.

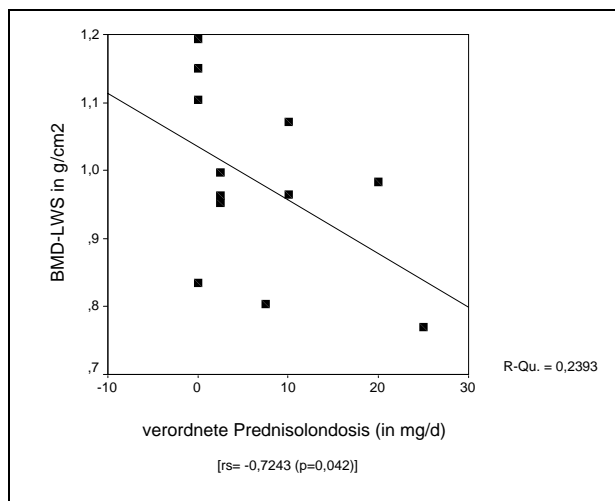


Abbildung 15: Korrelation Prednisolondosis mit BMD-LWS Nonresponder nur LWS (Männer)

Nur bei Frauen über 50 Jahre, die ausschließlich am Schenkelhals kein positives Therapieergebnis zeigten, korrelierte das Serumöstrogen signifikant negativ mit dem Alter ($r_s = -0,5635$; $p = 0,018$), [Abbildung 16].

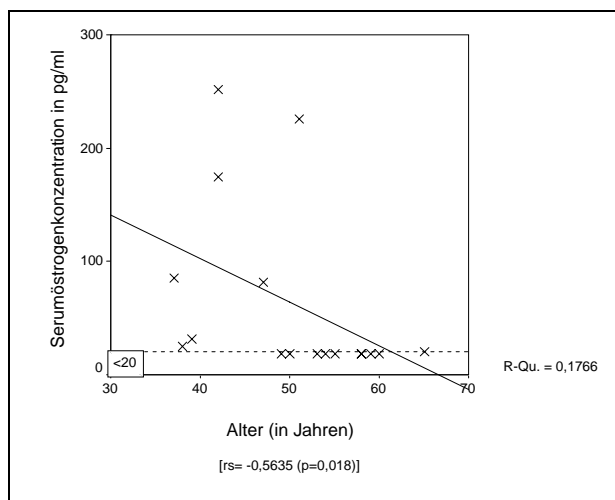


Abbildung 16: Korrelation Alter mit Serumöstrogen Nonresponder nur SH (Frauen)

4 Diskussion

4.1 präoperativer Osteoporosestatus

Für die Behandlung der Osteopenie und Osteoporose nach LTX ist die Erhebung des präoperativen Knochenstatus von klinischer Relevanz. Zum einen sind fast alle potentiellen Empfänger eines allogenen Lebertransplantates lange Zeit in schlechtem körperlichen Allgemeinzustand (42). Zum anderen beeinflußt die Ursache der Lebererkrankung das Ausmaß der Knochenerkrankung nach LTX (27, 40).

Vor allem chronische Lebererkrankungen wie primäre biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), autoimmune chronische aktive Hepatitis (CAH) und Alkoholzirrhose sind mit vorbestehender Osteopenie bzw. Osteoporose assoziiert (9, 21, 22, 41, 52).

Nach Abdelhadi et al. (1) wich der Knochenmineralstatus vor Lebertransplantation nicht signifikant gegenüber der Normalpopulation ab. Dagegen stellten Meys et al. (65) und Diamond et al. (22) fest, daß die Mehrheit der Patienten mit chronischem Leberleiden schon vor der Transplantation eine niedrige Knochenmasse aufwies. Das konnte auch in dieser Studie bestätigt werden, wobei die niedrigsten BMD-Werte bei Patienten mit PSC gemessen wurden, gefolgt von Patienten mit CAH und PBC. Entgegen McDonald et al. (62) wurden bei Patienten mit kryptogener Zirrhose höhere präoperative BMD-Werte festgestellt als bei PBC- und PSC-Patienten. Nach Porayko et al. (78) lag bei mehr als 50% der PBC- und PSC-Patienten und nach Hay et al. (39) bei 50% der PSC-Patienten die präoperativ gemessene Knochendichte unterhalb der hypothetischen Frakturschwelle (<2 SD entspr. $<80\%$). In dieser Studie wiesen nur 14,3% der PBC-Patienten an LWS und SH, 14,3% nur an der LWS und 33% nur am SH präoperative BMD-Werte unterhalb dieser Frakturschwelle auf. Bei PSC-Patienten waren es 12,5% an LWS und SH, 25% nur an der LWS und 25% nur am SH.

4.2 Knochenstatus in der frühen postoperativen Phase

Nach LTX folgt eine Phase mit akuter Knochendichteminderung (26, 40, 78).

Zwischen Patienten vor LTX und Patienten nach LTX mit gleicher Lebergrunderkrankung (PBC, virale Infektionen, Alkoholzirrhose) gab es übereinstimmend mit Meys et al. (65) keine signifikanten Knochendichtevariationen. Im Einklang mit Porayko et al. (78) fiel die BMD an LWS und SH innerhalb der ersten 6 Monate am stärksten bei Patienten mit PBC ab. Entgegen den Untersuchungen von Hay et al. (40) erreichte die BMD der PBC-Patienten mit

vorbestehender Osteopenie 6 Monate nach LTX nicht das Niveau vor der Transplantation, sondern lag deutlich darunter (Abfall -7,7% an der LWS, -8,5% am SH in den ersten 6 Monaten). Lopez et al. (56) widersprechend war der Knochendichteverlust bei PBC-Patienten zumindest am SH signifikant größer als bei Patienten mit virusinduzierter Zirrhose.

Hay et al. (40), Poryako et al. (78) und Eastell et al. (26) berichteten über einen Abfall der BMD innerhalb der ersten 3 Monate mit nachfolgendem Anstieg der Knochendichte. McDonald et al. (62) beobachtete 3 Monate postoperativ histologisch an Knochenbiopsaten eine kompensatorische Knochenneubildung. Auf Grund der nur halbjährlich erfolgenden Messungen in dieser Studie konnte jener Zeitraum nicht begutachtet werden.

In der Studie von Meys et al. (65) wurde die Menopause als eine der Hauptursachen für die Entstehung der Osteoporose nach LTX aufgeführt. In dieser Untersuchung wurde der menopausale Status nicht erhoben.

Der Knochendichteabfall innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate korrelierte weder mit der in diesem Zeitraum applizierten Urbasongesamtdosis noch mit der Prednisolongesamtdosis. Bei Patienten der nichttherapierten Kontrollgruppe korrelierten geschlechtsspezifisch die BMD-LWS und die BMD-SH signifikant negativ mit dem Alter. Lopez et al. (56) fand hingegen keine Korrelation zwischen Alter und Knochendichte.

4.3 Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf den Knochen

Den größten Einfluß auf die Entstehung der Osteoporose nach LTX besitzen sicherlich die Steroide (19, 40, 42). Der schädigende Effekt auf den Knochenmetabolismus ist dabei abhängig von der täglich applizierten und kumulativen Dosis an Glukokortikoiden (46). Dieser Aspekt kann hier insofern unterstrichen werden, da Patienten der Therapiegruppen 1 bis 4 kumulativ erheblich mehr und länger Prednisolon verabreicht bekamen als nichttherapierte Patienten der Kontrollgruppe (Abbildungen 9 und 10). Die Beziehung zwischen dem Schweregrad des Knochenmasseverlustes und der kumulativen Glukokortikoiddosis bleibt unklar (59). Die kumulative Gesamtdosis von Prednisolon sowie die tägliche Verordnungsdosis korrelierten in der Kontrollgruppe nicht mit der Knochendichte. Auch in den Studien von Abdelhadi et al. (1), Hay et al. (39), Lopez et al. (56), McDonald et al. (62) und Valero et al. (93) zeigten sich keine Korrelationen zwischen der Dosis der Immunsuppressiva und der Knochendichte. Nach Lukert et al. (59) wurde allerdings in einer nicht transplantationsbezogenen Studie eine Korrelation zwischen Knochenverlust und kumulativer Prednisolondosis beobachtet. Patienten, die täglich mehr als 12,5 mg Prednisolon einnahmen, wiesen einen signifikant größeren Knochenverlust auf

als Patienten mit kleineren Dosen. Die Möglichkeit der Existenz einer Schwellendosis für Glukokortikoide, unter welcher keine Knochenmasse verloren geht, wird kontrovers diskutiert.

FK 506 ist weniger toxisch als CsA, hat aber ähnlich schädliche Effekte auf den Knochenmetabolismus bei Ratten (18, 27, 46). In dieser Studie konnte bei FK-506-Patienten allerdings auch ein signifikant niedrigerer BMD-Abfall an der LWS innerhalb der ersten 6 Monate nach LTX beobachtet werden als bei Cyclosporin-A-Patienten (Abbildung 6). Diese Feststellung ist aber wahrscheinlich durch die höheren Prednisolongaben bei Cyclosporin-A-Patienten zu erklären (Abbildung 11). Der BMD-Abfall am SH hingegen war bei CsA- und FK-506-Patienten gleich groß.

Ob Glukokortikoide und Cyclosporin in Kombination dem Knochen mehr Schaden zufügen als eine dieser Substanzen allein, ist unklar. Nach Kelly et al. (47) und Movsovitx et al. (71) kann die kombinierte Gabe von CsA und Steroiden den osteodestruktiven Effekt einer dieser Substanzen allein vermindern. Kelly et al. (47) beschrieb einen protektiven Effekt auf die Knochenneubildung bei gleichzeitiger Applikation von Cyclosporin und niedrigen Prednisoldosen (12,5 mg /d). Ein Kurzzeitgebrauch wirkt vielleicht relativ protektiv, es ist allerdings nicht möglich, normalen oder gesunden Knochen bei einem Langzeitgebrauch dieser Agenzien zu erwarten. Generell erlaubt der Gebrauch von CsA nach TX eine Reduktion der Steroiddosis mit allen verbundenen positiven Auswirkungen auf das Skelett. Der Effekt von CsA allein bei klinischer TX muß noch mittels Knochenhistomorphometrie untersucht werden.

Die Osteonekrose des Femurkopfes ist eine Komplikation des Steroidgebrauches. Es wurde berichtet, daß der Gebrauch von CsA mit einer verminderten Inzidenz verbunden ist, verglichen mit Patienten, die hoch-dosierte Steroide bekamen (46). Dieser Sachverhalt sollte auf jeden Fall in anderen Studien nochmals untersucht werden.

Die Daten über neu entwickelte Immunsuppressiva (Sirolimus, Mycophenolat Mophetil, Mizoribine, Brequinar Sodium), welche die Überlebenszeit des Organs verlängern sowie Nebenwirkungen der Glukokortikoide und Kalzineurin-Phosphatase-Inhibitoren senken, sind limitiert. Sirolimus beeinflusste den Knochen in Kurzzeitstudien nicht invers (27).

4.4 Gewicht der anabolen Sexualhormone

Hypogonadismus gilt als ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese der Osteoporose bei LTX-Patienten (40, 65, 96). Glukokortikoide dämpfen die hypophysäre LH-Sekretion, inhibieren die Östrogenproduktion durch die Ovarien und die Testosteronproduktion durch die Hoden (59). Ein Defizit an diesen Hormonen spielt wahrscheinlich eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der

Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. In Tierexperimenten wirkten Östrogendefizit und Glukokortikoide additiv auf die Entstehung von Knochenverlust (59). Systemische Kortikosteroidapplikation senkt die Testosteronspiegel bei Männern während der akuten Therapie (23, 88) und reduzierte Plasmatestosteronspiegel führen das Risiko mit sich, an Osteoporose zu erkranken (60, 80). Die Testosteronspiegel waren bei Patienten um 33% reduziert, die Prednisolon als orales Langzeittherapeutikum einnahmen, sie waren aber nicht bei Patienten reduziert, die niedrigdosiertes Beclomethason (200-800µg/d) oder hochdosiertes Beclomethason (1500-2250µg) inhalierten (Morrison et al., 69). Es ist hinreichend bekannt, daß ein Defizit an Östrogenen als Ursache der postmenopausalen Osteoporose gilt. Aber auch bei nicht immunsupprimierten alternden Männern sind niedrige Testosteronspiegel mit einer Demineralisation des Skelettes assoziiert (86).

Die Plasmahormonkonzentrationen bei den Patienten der einzelnen Therapiegruppen und der Kontrollgruppe wichen in dieser Studie nicht wesentlich voneinander ab, was aber zu erwarten gewesen wäre (s.o.), da Patienten der Therapiegruppen 1 bis 4 wesentlich mehr und länger Prednisolon verabreicht bekamen als Patienten der Kontrollgruppe. Die Serumöstrogenkonzentrationen der Frauen und die Serumtestosteronkonzentrationen der Männer korrelierten im Einklang mit Monegal et al. (67) auch nicht mit der Knochendichte oder der verordneten Prednisolondosis. Eine signifikante Korrelation im hormonellen Bereich wurde nur zwischen Serumöstrogen und Alter in der Kontrollgruppe sowie bei Therapienonrespondern (LWS und SH) beobachtet. Bei Männern war das Serumtestosteron nicht altersabhängig verschieden.

Der Einfluß von Sexualhormonen bei lebertransplantierten Patienten bleibt also unklar. Desweiteren erweist sich eine Interpretation des sexualhormonellen Einflusses auf den Knochenmetabolismus als schwierig, da Serumhormonkonzentrationen erheblichen zirkadianen, zyklischen und altersabhängigen Schwankungen unterliegen. In dieser Studie konnten daher aus methodischen Gründen nur Frauen älter als 50 Jahre berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2, Material und Methoden).

4.5 Management und Therapie der Posttransplantationsosteoporose

Das Management der Osteoporose nach LTX ist durch die Grunderkrankung und den unabdingbaren Einsatz hoch-toxischer Immunsuppressiva sehr komplex (46). Ein therapeutisches Konzept in der Osteoporosetherapie stellt Vitamin D₃ dar. Hinsichtlich der Prävention der senilen Osteoporose, ist man mittlerweile überzeugt, daß durch Reduktion des

sekundären Hyperparathyroidismus mittels Substitution von Kalzium und Vitamin D die Frakturrate signifikant gesenkt werden kann (15). Die Effizienz ist aber abhängig von der richtigen Dosierung sowie der Kombination mit Kalzium und anderen Therapeutika. Kalzium gilt als Basistherapeutikum und sollte eine Komponente der meisten Therapieregime zur Behandlung aller Stadien der Osteoporose darstellen (84). Alleinige hochdosierte Kalziumgabe (2000 mg/d) stellt zwar eine ausreichende Kalziumaufnahme bei Patienten mit Osteoporose sicher, stoppt den Knochenverlust allerdings nicht (36). Bei einem Kalziumbedarf von 1g bis 1,5g/d wird eine tägliche Medikation von 1g pro Tag empfohlen (10).

Matloff et al. (61) therapierte 1982 PBC-Patienten anfänglich mit 20µg/d Calcitriol und steigerte die Dosis auf 40-120µg/d. Nach einem Jahr beobachtete er bei fast allen Patienten einen Knochendichteabfall und schlußfolgerte, daß 25-OHD₃ zu ineffektiv sei, um den Knochenverlust in der Mehrheit der PBC-Patienten zu reduzieren. Auch Hay et al. (39) verwies auf die Ineffektivität von hochdosiertem oral oder parenteral verabreichtem Vitamin D. Dagegen erhöhen niedrige Dosen an 1,25-dihydroxyvitamin D zusammen mit Kalzium die Knochendichte und senken die Hüftfrakturrate ohne eine signifikante Hyperkalzämie zu erzeugen (29).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß eine Therapie mit Calcitriol den Knochenmasseverlust nach LTX aufhalten sowie die Frakturrate minimieren kann. Calcitriol konnte in niedrigen Dosierungen (0,25µg/d und 0,5µg/d) sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit Kalzium und Natriumfluorid die Knochenmineralisation an der LWS erhöhen. Eine Dosis von 0,25µg allein konnte die BMD am SH allerdings nicht wesentlich erhöhen. Die Behandlung mit 0,5µg Calcitriol führte zu einem wesentlich effektiveren Anstieg der Knochenmineralisation als die mit 0,25µg. Die Addition von 1g Kalzium zu 0,5µg Calcitriol (Therapiegruppe 4) konnte den Mineralisationseffekt an LWS und SH nicht wesentlich steigern, während sie bei der niedrigeren Dosierung zu besseren Ergebnissen führte als 0,25µg allein verabreicht. Betrachtet man LWS und SH, war die Dreifachkombination 0,5µg Calcitriol + 1g Kalzium + 25mg NaF am effektivsten, da auch am Schenkelhals die BMD gegenüber der Kontrollgruppe wesentlich gesteigert werden konnte. Die Therapiedauer war in der Dreifachkombination auch wesentlich kürzer als in den anderen Therapiegruppen. Beurteilt man die Therapie vergleichend in bezug auf die Quantität ihrer Effektivität, erfuhren die meisten Patienten (27,6%) in TG 3 (0,25µg Calcitriol) eine Normalisierung der BMD. Es wurde allerdings erheblich länger therapiert als in den anderen Verordnungsgruppen (siehe Abbildung 8). In TG 5 (0,5µg Calcitriol + 1g Kalzium + 25mg NaF) konnte im entsprechenden Zeitraum die Therapie bei 26,4% der Patienten reduziert werden.

Die Therapie verlief in allen Therapiegruppen komplikationslos. Hingegen beobachtete Sambrook et al. (87) bei einer Dosierung von 0,5µg-1µg Calcitriol zuzüglich 1g Kalzium bei den meisten Patienten eine Hyperkalzurie und bei einigen gastrointestinale Symptome, Kopfschmerz und Hautrötung. Hay et al. (40) beobachtete bei 49 Prozent und Navasa et al. (74) bei 24% der Patienten nach LTX symptomatische Frakturen innerhalb des ersten Jahres nach LTX. Haagsma et al. (32) berichtete über eine Wirbelkörperfrakturinzidenz von 38% im ersten postoperativen Jahr und nach Meys et al. (65) wiesen 29,8% der Patienten nach LTX Wirbelkörperfrakturen auf. Die Wirbelkörperfrakturrate im ersten postoperativen Jahr lag nach Eastell et al. (26) bei 35%. Die Rate pathologischer bzw. atraumatischer Frakturen dieser Studie war mit 1,77% insgesamt sehr klein und 77,8% dieser Frakturpatienten standen zu diesem Zeitpunkt unter keiner Therapie. Frakturraten von 40-50% bei PBC-Patienten, 30% bei PSC-Patienten (40, 78) sowie ein erhöhtes Risiko dieser Patienten an Osteonekrose zu erkranken (78), konnten in dieser Studie nicht observiert werden.

Unsere Ergebnisse korrelieren mit der französischen Placebo-kontrollierten Studie zur postmenopausalen Osteoporose nach Chapuy et al. (14), in der nach täglicher Applikation von 800IU Vit.D₃ + 1,2g Kalzium für 18 Monate die BMD am Oberschenkelhals anstieg und Hüft- sowie andere nichtvertebrale Frakturraten gesenkt werden konnten. Auch Meunier et al. (63) fand bei einer täglichen Applikation von 800 IU Vitamin D zusammen mit 1,2 mg Kalzium eine signifikante Reduktion der Hüftfrakturrate. Gallagher und Riggs et al. (30) demonstrierten eine Reduktion der Frakturrate nach 3 Jahren gegenüber dem ersten Jahr. Nach Caniggia et al. (12) waren Dosen unterhalb 0,5µg/d nicht effektiv. Ott und Chestnut et al. (77) setzten als kleinste mittlere Dosis 0,43µg Calcitriol/d ein und erzielten nur einen geringen Effekt ohne signifikante Erhöhung der vertebrealen BMD. Sambrook et al. (87) konnte in seiner Studie bei steroidtherapierten Patienten nach einem Jahr Therapie den Knochenverlust an der LWS, aber nicht am SH durch eine Kombination von 0,5-1µg Calcitriol + 1g Kalzium reduzieren, jedoch keinen BMD-Anstieg herbeiführen. Unserer Meinung nach sollte man die Therapie auf jeden Fall länger fortführen. Nach Sambrook et al. (87) war eine Dreifachkombination aus Calcitriol, Calcitonin und Kalzium am effektivsten. In dieser Studie fungierte Natriumfluorid als drittes Therapeutikum zu Calcitriol und Kalzium. Auch bei Fluoriden ist die richtige Dosierung entscheidend (10). Für NaF existiert ein therapeutisches Fenster. Bei Monotherapie mit NaF wirken Dosierungen von 50 mg/d oder weniger nicht konsistent stimulierend auf die Knochenneubildung und Dosen von 90 mg/d oder mehr resultieren in einer Bildung von inkomplett mineralisiertem Knochen (84), was sich in gleichbleibenden Frakturaten bestätigt (17). Auch eine NaF-Dosis von 75 mg/d zusammen mit 1500mg Ca/d, die mit einer 35%-igen

Erhöhung der BMD-LWS und 12%-igen Erhöhung der BMD-SH innerhalb von 4 Jahren assoziiert war, konnte die vertebrale Frakturfrequenz nicht senken. Die Anzahl der neu aufgetretenen nichtvertebralen Frakturen war in der Therapiegruppe sogar höher (83). Nach Dure-Smith et al. (25) erzeugt Fluoridtherapie zwar eine schnelle Besserung der Knochendichte, ist aber mit einem Kalziumdefizit trotz Kalziumsupplementation verbunden. Die Kalziumretention normalisierte sich jedoch bei jenen Patienten, die zusätzlich zu Fluoriden noch mit Calcitriol und Kalzium behandelt wurden. Weiterhin korrelierte auch die Korrektur des Kalziumdefizites mit der Dauer der Calcitrioltherapie (25). Dieser Zusammenhang bekräftigt vielleicht die Ergebnisse dieser Studie, in der niedrigdosiertes NaF (25mg/d) in Kombination mit 1000mg Kalzium und 0,5µg Calcitriol zu einer effizienten Erhöhung der BMD-LWS (7,735%) und BMD-SH (6,408%) in 420 Tagen führte. Auch mögliche Nebenwirkungen einer Fluoridtherapie wie Magenschmerz und periartikuläre Beschwerden wurden vermutlich auf Grund der niedrigen Dosierung und der Kombination mit Kalzium und Calcitriol nicht beobachtet. Die Nonresponderrate dieser Dreifachkombination ist mit 4% für LWS und SH und 8% für nur LWS deutlich niedriger verglichen mit angegeben 25% anderer Fluoridtherapiestudien (48).

Bislang gibt es nur sehr wenige Untersuchungen über die Utilisation von antiresorptiven Agenzien (Bisphosphonate, Kalzitinin, Östrogene) in der Therapie der Posttransplantationsosteoporose. Bisphosphonate (55, 90) und Kalzitinin (64, 68, 87) werden mittlerweile erfolgreich zur Behandlung der postmenopausalen und steroid-induzierten Osteoporose eingesetzt. Berichten von Mulder und Snelder et al. (72) sowie Adachi et al. (2, 3) zufolge schützt intermittierende Therapie mit zyklischem Etidronat (Bisphosphonat der ersten Generation) vor glukokortikoid-induziertem Knochenmasseverlust. Calder et al. (11), Doherty und Al-Khori et al. (24), Lane et al. (53), Miller et al. (66) und Mulder et al. (73) präsentierten weitere Resultate, die zeigen, daß Etidronat effizient die Knochenmasse bei Patienten mit steroid-induzierter Osteoporose erhöht. Ein intermittierendes Behandlungsschema (Etidronat) verhindert Mineralisationsbeeinträchtigungen. Niedrige Dosen, die zur Behandlung der Osteoporose verwendet werden, verursachen relativ wenig Nebenwirkungen (94). Alendronat (Bisphosphonat der 2. Generation) weist ein wesentlich günstigeres Verhältnis von Resorptionsinhibition und Mineralisierungsinhibition auf als Etidronat (75). Ein Vorteil der Kalzitinintherapie ist der dosisunabhängige analgetische Effekt, der über das endogene Opiatsystem geregelt wird (5). Ungünstig auf eine Langzeittherapie wirkt sich jedoch das Plateauphänomen aus, daß meist nach 2 Jahren Therapie erreicht wird (54, 85). Im Bereich der Lebertransplantation ist die Studie von Valero et al. (93) bislang die Einzige ihrer Art. Bei einer

täglichen Applikation von 40 IU synthetischem Lachskalzitronin i.m. bzw. 400mg zyklischem Etidronat p.o. zuzüglich 1000mg Kalzium p.o. wurden jährliche Zuwachsraten von 6,4% bzw. 8,2% an der LWS erzielt. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Diesen Werten stehen LWS-Zuwachsraten dieser Studie von über 10% (TG3, TG4, TG5) gegenüber. Es wurde allerdings in den Therapiegruppen 3 (0,5µg Calcitriol) und 4 (0,5µg Calcitriol + 1000mg Ca) ½ Jahr länger therapiert. Die höchste mittlere Zuwachsrate von 10,674% wurde in Therapiegruppe 5 (0,5µg Calcitriol + 1000mg Ca + 25mg NaF) in 1,15 Jahren erreicht. In einer unkontrollierten Studie über Herztransplantationspatienten, die Natriummonofluorophosphat zusammen mit 1g elementarem Kalzium und 25µg Calcidiol einnahmen, erhöhte sich die BMD der LWS in einem Jahr um 12,5% und nach 24 Monaten sogar um 29,5% verglichen mit einer Gruppe, die Calcidiol und Kalzium in äquivalenten Dosen, allerdings ohne Fluorid, erhielten (27).

Nach Erkenntnissen dieser Studie ist die Therapie mit niedrigdosiertem Calcitriol zum heutigen therapeutischen Standpunkt wohl die geeignetste Methode, um den Knochenverlust nach Lebertransplantation zu reduzieren und Frakturen vorzubeugen. Sie verläuft komplikationslos, ist relativ kostengünstig und in jedem Stadium der Osteoporose wirksam. Bei schwerwiegender Osteoporose ist eine Dreifachkombination aus 0,5µg Calcitriol, 1000 mg Kalzium und 25mg NaF die Methode der Wahl.

In Japan wird 1-alpha-dihydroxyvitamin D zur Behandlung der Osteoporose verbreitet eingesetzt. Da es jedoch in der Leber noch an Position 25 hydroxyliert werden muß, bevor es aktiv auf Darm und Knochen wirkt, sind orale Gaben an 1-alpha-OHD wahrscheinlich weniger effektiv als 1,25(OH)₂D₃ in bezug auf den intestinalen Kalziumtransport. Klinische Versuche sind jedoch notwendig, um dieses spekulative Konzept zu beweisen (7). Das Vitamin-D-Analogon ED-71 erweist sich in Tierversuchen als vielversprechend (76). In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wird neben den positiven Eigenschaften von α-Calcidiol auf die Knochenqualität und Knochenformation sogar ein immunmodulierender Effekt beschrieben, wonach α-Calcidiol in vivo der Ausbildung spontaner und induzierter Autoimmunität entgegenwirkt (20).

Therapieversuche nach dem ADFR-Schema, bei welchem T3 als Aktivator (Aktivation der Osteoklasten) zur intermittierenden Etidronattherapie zugeführt wurde, um den Remodelingzyklus zu synchronisieren, waren hinsichtlich der Gesamtkalziumbilanz und der regionalen BMC (Bone Mineral Content) ineffektiv (36). Aktivierung durch PTH und Depression durch PTH 1-38 sind mit hohen Knochendichtezuwächsen an der LWS assoziiert. Daten zur Abnahme der Frakturnraten unter dieser Therapie sind aber noch nicht vorhanden. Auch eine

Depression durch EHDP (Etidronat) bei Aktivierung durch PTH scheint vielversprechend, eine Differentialentscheidung für diese Therapie ist zur Zeit allerdings noch nicht möglich (48, 95).

Nach Hofbauer et al. (42) ist trotz Unklarheit über den Einfluß auf die chronische Abstoßungsreaktion und damit auf die Transplantat- sowie Gesamtüberlebenszeit allen Transplantatempfängerinnen in der Postmenopause eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie zu empfehlen. Da bislang nur wenig Daten über Effizienz und Risiken dieser Therapie vorliegen, wendet sich Hay et al. (40) und Meys et al. (65) gegen den Routinegebrauch von Östrogenen bei TX-Patientinnen. Daten über eine Testosterontherapie bei männlichen TX-Patienten fehlen gänzlich. Nach Reid et al. (82) war die Therapie mit Testosteronestern (Propionat, Isocaproat, Decanoat) bei männlichen steroidbehandelten Asthmatikern hinsichtlich der Effektivität vergleichbar mit der Bisphosphonat- oder Kalzitonintherapie.

In der Forschung wird gegenwärtig auch mit Prostaglandinen experimentiert. Die derzeit verfügbaren Prostaglandin-Moleküle sind aber knochenunspezifisch und daher ungeeignet für die klinische Behandlung der Osteoporose. Vielleicht sind aber die Effekte von Prostaglandin E₂ (PGE₂) auf das Knochenmark der Schlüssel für die Auswirkungen am Knochen, da Knochenmarksstammzellen eng mit den Osteoprogenitorzellen verwandt sind. PGE₁, daß systemisch zum Verschluß des Ductus arteriosus Botalli bei Säuglingen angewandt wird, verursacht eine Deposition von Knochen auf der periostalen Oberfläche, der nach Absetzen der Therapie verschwindet (48). Prostaglandin D₂ (PGD₂) erhöht die Knochendichte des Rattenfemurs (91).

Der kurzzeitige systemische Gebrauch von Wachstumsfaktoren (IGF-I) und Wachstumshormon (GH) ist in bezug auf das Knochenremodeling vielversprechend effektiv. Eine Langzeitbehandlung steht momentan aber wegen der zum Teil erheblichen systemischen Nebenwirkungen außer Frage (31, 44).

Zukünftige Möglichkeiten im Management der Osteoporose nach Lebertransplantation ergeben sich in neuen Therapieformen aber auch in diagnostischer Hinsicht.

4.6 Gegenwärtige diagnostische Möglichkeiten zur Osteoporose

Um die Diagnostik noch einmal zu beleuchten, muß man erwähnen, daß die Beurteilung des Osteoporoseverlaufes unter Vitamin-D-Therapie mit den derzeit verfügbaren biochemischen Markern der Knochenneubildung Alkalische Phosphatase (ALP), Osteokalzin (OC) und Prokollagenpeptide (C-PCP, N-PCP) nicht zu empfehlen ist. Vitamin D erzeugt wohlmöglich auf

molekulargenetischer Ebene eine Erhöhung der osteoblastischen ALP und des OC. Somit korreliert die Aktivität dieser Serummarker wahrscheinlich nicht oder abberrierend mit der Knochenformation bei Patienten, die mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ behandelt werden. Von den Markern der Knochenresorption Tartrat-Resistente Saure Phosphatase (TRAP), Hydroxyprolin (HYP), Galactosyl-Hydroxylysin/Glucosyl-Galaktosyl-Hydroxylysin (GHYL/GGHYL), Pyridinolin/Deoxypyridinolin (PYD/DPD) und Telozeptid-Typ-1-Kollagen (INTP/ITCP) sind die PYD/DPD-Essays zu empfehlen (46). Diese sind kommerziell erhältlich und reagieren am sensitivsten. TRAP und HYP sind nicht hinreichend sensitiv. HYP ist außerdem nicht spezifisch für das Kollagen-1 des Knochens. Das Verhältnis von GHYL/GGHYL scheint hingegen gewebespezifisch zu sein. GHYL-Messungen im Urin werden zur Zeit allerdings nur zu Forschungszwecken in Laboratorien durchgeführt (92).

Nach Kondruweit et al. (50) ist ICTP in der Osteoporosediagnostik bei herztransplantierten Patienten der Quantitativen Computertomographie überlegen. Biochemische Parameter können zwar einen veränderten Knochenstoffwechsel erkennen, jedoch zur Quantifizierung des Osteoporosegrades mit nachfolgend entsprechender Therapieeinleitung ist die Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA momentan wohl die geeignetste Methode (siehe Kapitel 2, Material und Methoden).

5 Zusammenfassung

Die Diagnostik des Knochenmineralisationszustandes bei Patienten nach Lebertransplantation ist von klinischer Bedeutung. So ist zum einen die adäquate Erfassung der prä- und postoperativen Knochendichte und zum anderen der Versuch einer Evaluation der zugrundeliegenden Störungen notwendig. Dies erweist sich als schwierig, da die Pathogenese des Knochenverlustes nach Lebertransplantation (LTX) hochkomplex ist und noch nicht vollständig geklärt werden konnte. Eine spezifische, wirkungsvolle und möglichst nebenwirkungsarme Therapie abhängig vom Schweregrad des Knochenverlustes ist indiziert, um Wirbelkörper- und Hüftfrakturen als schwerwiegendste Komplikationen der Osteoporose vorzubeugen.

Patienten mit spezifischen chronischen Lebererkrankungen (insbesondere mit Primärer biliärer Zirrhose, Primär sklerosierender Cholangitis und autoimmuner Hepatitis) muß besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da sie präoperativ den niedrigsten Knochenmineralstatus aufweisen und postoperativ am meisten Knochenmasse verlieren. Als Hauptursache für den Knochenverlust innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate ist sicherlich der hochdosierte aber unverzichtbare Glukokortikoidgebrauch anzusehen. Zwar fand sich kein direkter Zusammenhang zwischen kumulativer Steroiddosis und Schweregrad der Osteoporose, doch wurden bei therapiebedürftigen Patienten erheblich mehr Steroide verabreicht als bei nichttherapierten Patienten.

Der Gebrauch von anderen immunsuppressiven Agenzien wie den Kalzineurin-Phosphatase-Inhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (FK 506) erlaubt eine fortlaufende Reduktion der Steroiddosis. Der Knochenverlust bei Patienten, die zusätzlich zu Prednisolon und Azathioprin noch mit FK 506 behandelt wurden, war an der Lendenwirbelsäule (LWS) signifikant kleiner ($p=0,0249$) als bei Patienten, die Cyclosporin A erhielten. Diese Beobachtung ist höchstwahrscheinlich durch deutlich erhöhte Prednisolongaben bei Patienten mit Cyclosporin A als Basisimmunsuppressivum bedingt.

Eine Gonadenunterfunktion spielt vermutlich in der Pathogenese der Osteoporose nach LTX eine untergeordnete Rolle, was dadurch belegt wird, daß die Serumtestosteronkonzentrationen bei Männern und die Serumöstrogenkonzentrationen bei Frauen über 50 Jahre zwischen therapierten Patienten und nichttherapierten Patienten (Kontrollgruppe) nicht wesentlich voneinander abwichen. 23,6% der Männer und 90,6% der Frauen über 50 Jahre wiesen 6 Monate postoperativ hypogonadische Serumtestosteron- bzw. Serumöstrogenwerte auf.

Calcitriol ist ein wirkungsvolles, nebenwirkungsarmes Therapeutikum zum Ausgleich des Knochenmasseverlustes nach Lebertransplantation und zur Prävention von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen. Es konnte als Monotherapeutikum in einer Dosierung von 0,5µg pro Tag sowie auch als Kombinationspräparat mit 1000 mg Kalzium in Dosierungen von 0,25µg und 0,5µg pro Tag die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am Schenkelhals (SH) in einem durchschnittlichen Zeitraum von 1,5 Jahren signifikant erhöhen. Dabei erwies sich die Dosierung von 0,5µg am effektivsten (Zuwachsrate ohne bzw. mit 1000mg Kalzium 10,17% bzw. 5,95% an der LWS und 10,101% bzw. 5,224% am SH). Bei Patienten mit schwerer Osteoporose ist eine Dreifachkombination aus 0,5µg Calcitriol + 1000mg Kalzium + 25mg Natriumfluorid am geeignetsten. In einem durchschnittlichen Therapiezeitraum von 1,15 Jahren wurden hier Zuwachsraten von 10,674% an der LWS und 12,795% am SH erreicht. Natriumfluorid steigert den Mineralisationseffekt besonders am Schenkelhals. Die Therapie wurde in ihrer Form von allen Patienten gut toleriert, es wurden nahezu keine Nebenwirkungen beobachtet. Calcitrioltherapie beugt wirksam atraumatischen Frakturen sowie Wirbelkörper- und Hüftfrakturen nach geringem Trauma vor. Die Frakturnrate konnte mit 1,77% gering gehalten werden.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- (1) Abdelhadi M, Eriksson SA, Ljusk-Eriksson S, Ericzon BG, Nordenstrom J: Bone mineral status in end-stage liver disease and the effect of liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 30 (12):1210-1215, 1995
- (2) Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al.: Intermittent cyclical etidronate therapy (ICT) prevents corticosteroid-induced bone loss [abstract]. In Programs and Abstracts of the Fourth International Symposium of Osteoporosis, Hong Kong, 1993, p434
- (3) Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al.: Intermittent cyclical etidronate therapy (ICT) prevents corticosteroid-induced bone loss [abstract]. *J Bone Miner Res* 8(suppl 1):S325, 1993
- (4) Adler RA: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab.* 74:957-960, 1992
- (5) Avioli LV: Calcitonin therapy in osteoporotic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 20:777-785, 1994
- (6) Beck TJ, Christopher BR, Warden KE, et al.: Predicting femoral neck strength from bone mineral data: A structural approach. *Invest Radiol* 25:6-18, 1990
- (7) Bikle DD: Role of vitamin D, its metabolites and analogues in the management of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:759-775, 1994
- (8) Bone densitometry. *Med Lett Drugs Ther* 38 (988): 103-104, 1996
- (9) Bonkovsky HL, Hawkins M, Stenberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, et al.: Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 12:272-280, 1990
- (10) Bottermann P: Osteoporose-Schmerzsyndrom durch Skelettsuffizienz: Knochenmasseverlust beeinträchtigt auch die muskuläre Balance. *Forschung und Praxis* 195:23-26, 1995
- (11) Calder L, Garton MJ, Reid DM: Is etidronate effective in glucocorticoid-induced osteoporosis? A case control study [abstract]. In Programs and Abstracts of the British Society for Rheumatology 10th Annual Meeting, Yorkshire, 1993
- (12) Caniggia A, Nuti R, Lore F, et al.: Long-term treatment with calcitriol in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 4:43-49, 1990

- (13) Chambers TJ, Chow Wie Mun C, Lean JM, Tobias JH: The anabolic action of oestrogen on rat bone. In: Ziegler R, Pfeilschifter J, Bräutigam M (Hrsg.): Sex steroids and bone. Ernst Schering Research Foundation Workshop, Vol.9; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest; 19-28, 1993
- (14) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642, 1992
- (15) Chapuy MC, Meunier PJ: Prevention and treatment of osteoporosis. *Aging Milano* 7:164-173, 1995
- (16) Compston JE, Greer S, Skingle SJ, Stirling DM, Price C, Friend PJ, Alexander G: Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol* 25 (5): 715-718, 1996
- (17) Cooper C, Kanis AJ, Compston J: How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 345:743-744, 1995
- (18) Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang X, Ma F, Jee WSS, Epstein S: The deleterious effect of long term cyclosporine A, cyclosporine G and FK 506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 57:1231-1237, 1994
- (19) Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 4:137-141, 1989
- (20) Dequeker J, Van Cleemput J, Declerck K, Mbuyi Muamba JM: Role of alfacalcidol on bone quality and immunomodulation in autoimmune disease and organ transplantation. *Cacif Tissue Int* 60:128-129, 1997
- (21) Diamond T, Stiel D, Lunzer H, McDowall, Eckstein RP, Posen S: Hepatic Osteodystrophy: static and dynamic bone histomorphometrie and serum bone gla Protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 96:213-221, 1989
- (22) Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S: Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 31:82-87, 1990
- (23) Doerr P, Pirke KM: Cortisol induced suppression of plasma Testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 43:622-629, 1976
- (24) Doherty SM, Al-Khory F: Cyclical disodium etidronate therapy in the treatment of low bone density - a one year review [abstract]. In Programs and Abstracts of the Fourth International Symposium of Osteoporosis, Hong Kong, 1993, p 499

- (25) Dure-Smith BA, Farley SM, Linkhart SG, Farley JR, Baylink DJ: Calcium deficiency in fluoride-treated osteoporotic patients despite calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 81:269-275, 1996
- (26) Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al.: Rates of vertebral bone loss before and after livertransplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 14:296-300, 1991
- (27) Epstein S, Shane B, Bilezikian JP: Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 7:255-261, 1995
- (28) Friday KE, Howard GA: Ethanol inhibits human bone cell proliferation and function in vitro. *Metabolism*. 40:562-565, 1991
- (29) Fujita T: Vitamin D in the treatment of osteoporosis revisited. *Proc Soc Exp Biol Med* 212(2): 110-115, 1996
- (30) Gallagher JC, Riggs BL: Action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium balance and bone turnover and its effect on vertebral fracture rate. *Metabolism* 39:30-34, 1990
- (31) Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L, Hintz RL, Butterfield GE, Hoffman AR, Marcus R: Effects of recombinant insulin-like grow factor-1 and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res* 10:1844-1852, 1995
- (32) Haagsma B, Thijn Cornelis JP, Post JG, Sloof Maarten JH, Gips CH: Bone disease after ortopic liver transplantation. *Hepatology*. 6:94-99, 1988
- (33) Hagiwara S, Seoung-Oh Y, Glüer CC, Bendavid E, Genant HK: Noninvasive bone mineral density measurement in the evaluation of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:651-669, 1994
- (34) Hamilos DL: Glucocorticoid osteoporosis: A need for greater awareness and action. *J Asthma* 31 (1):1-6, 1994
- (35) Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 348:511-4, 1996
- (36) Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L: A comparison of the effects of oestrogen/progestogene, high-dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporos Int* 4:191-203, 1994
- (37) Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia GI, Loinaz C, Moreno GE: Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 41:158-161, 1994

- (38) Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, et al.: The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 14:257-261, 1991
- (39) Hay JE, Dickson ER, Wiesner RH, et al.: Long-term effect of orthopic liver transplantation on the osteopenia of primary biliary cirrhosis [abstract]. *Hepatology* 12:838, 1990
- (40) Hay JE: Bone Disease in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Clin North Am* 22:337-349, 1993
- (41) Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al.: Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 103:855-860, 1985
- (42) Hofbauer LC, Heufelder AE: The pathogenesis, diagnosis and therapy of posttransplantation osteoporosis. *Dtsch Med Wochenschr* 121(30):953-957, 1996
- (43) Jie Z, Bing-Yan Z: A study of the toxic effect of cyclosporine on testis and adrenal glands in male rats. *Transplant Proc* 26:3517, 1994
- (44) Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ljunghall S: Effects of growth hormone and insulin-like growing factor 1 in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:44-48, 1996
- (45) Kasperk C, Schneider U, Sommer U, Niehard F, Ziegler R: Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro. *Calcif Tissue Int* 57:120-126, 1995
- (46) Katz IA, Epstein S: Perspectives Posttransplantation Bone Disease. *J Bone Miner Res* 7:123-126, 1992
- (47) Kelly PJ, Sambrook PN, Eisman JA: Potential protection by cyclosporine against glucocorticoid effects on bone. *Lancet* ii:1388, 1989
- (48) Kimmel BD, Slovik DM, Lane NE, et al.: Current and investigational approaches for reversing established osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:735-758, 1994
- (49) Kin K, Kushida K, Yamazaki K, et al.: Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry: Effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int* 49:101-106, 1991
- (50) Kondruweit M, Schmid C, Janssen F, Kerber S, Deng MC, Peters PE, Schlegel W, Scheld HH: ICTP, ein Marker zur Diagnose der Osteoporose nach Herztransplantation. *Tx Med* 8:125-127, 1996
- (51) Kröger H, Heikkinen J, Laitinen K, et al.: Dual-energy X-ray absorptiometry in normal women: A cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporos Int* 2:135-140, 1992

- (52) Laitinen K, Välimäki M: Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 49(suppl):70-73, 1991
- (53) Lane NE, Genant HK, Kinney JH, et al.: Effect of intermittent cyclical etidronat (ICT) therapy for glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis: Interim analysis [abstract]. *J Bone Miner Res* 8(suppl 1):S262, 1993
- (54) Leidig-Bruckner G, Ziegler R: Therapeutische Konzepte zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. *Therapeutische Umschau* 51:737-746, 1994
- (55) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez PJ, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M, et al.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase 3 Osteoporosis Study. *N Engl J Med* 333:1437-1443, 1995
- (56) Lopez MB, Gonzales P, Hawkins F, Valero MA, Leon M, Loinaz C, Garcia I, Gomez R, Gonzales ME: Effect of Liver Transplantation and Immunosuppressive Treatment on Bone Mineral Density. *Transplant Proc* 24:3044-3046, 1992
- (57) Lotz JC, Gerhart TN, Hayes WC: Mechanical properties of trabecular bone from proximal femur: A quantitative CT study. *J Comp Assist Tomogr* 14:107-114, 1990
- (58) Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364, 1990
- (59) Lukert BP, Lawrence GR: Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20:629-650, 1994
- (60) MacAdams MR, White RH, Chipps BE: Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104:648-651, 1986
- (61) Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, et al.: Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: Effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 83:97-102, 1982
- (62) McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, et al.: Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 14:613-619, 1991
- (63) Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot PD, Delmas P, Dubboer F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S: Effects of a calcium and vitamin D3 supplement on non-vertebral fracture rate, femoral bone density and parathyroid function in elderly women. A prospective placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 6(Suppl 1): 135, 1991
- (64) Meunier PJ: Is steroid-induced osteoporosis preventable? *N Engl J Med* 328:1781, 1993
- (65) Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pierre D: Bone loss after orthopic liver transplantation. *Am J Med.* 97:445-450, 1994

- (66) Miller PD, Hamilos DL, MacIntyre DO, et al.: Cyclical etidronate (CE) increases bone mass in patients with established steroid-induced osteoporosis (SIOP) [abstract]. *J Bone Miner Res* 8(suppl 1):S338, 1993
- (67) Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Munoz Gomez J: Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 60 (2):148-154, 1997
- (68) Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, et al.: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sacroid patients. *Calcif Tissue Int* 49:71, 1991
- (69) Morrison D, Capewell S, Reynolds SP, Thomas J, Ali NJ, Read GF, Henley R, Riad Fahmy D: Testosterone levels during systematic and inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 88:659-663, 1994
- (70) Mosekilde LI, Mosekilde LE, Danielsen C: Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone* 8:79-85, 1987
- (71) Movsowitz C, Schlosberg M, Epstein S, Ismail F, Fallon M, Thomas S: Combined Treatment with cyclosporine A and cortisone acetate minimises the adverse bone effects of either agent alone. *J Othop Res* 8:635-641, 1990
- (72) Mulder H, Snelder HAA: Effect of cyclical etidronate regimen on prophylaxis of bone loss of glucocorticoid (prednisone) therapy in postmenopausal women [abstract]. *J Bone Miner Res* 7(suppl1):S331, 1992
- (73) Mulder H, Struys A, Snelder HA: Comparison of cyclical etidronate and calcium vs. calcium in male and female patients treated with chronic low-dose glucocorticoid therapy: Results at 12 months [abstract]. *In* Programs and Abstracts of the Fourth International Symposium of Osteoporosis, Hong Kong, 1993, p 468
- (74) Navasa M, Monegal A, Guanabens N, Peris P, Rimola A, Munozgomez J, Visa J, Rodes J: Bone Fractures in Liver Transplant Patients. *Br J Rheumatol* 33:52-55, 1994
- (75) New drugs for osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther* 38(965): 1-3, 1996
- (76) Nishi Y, Sato K, Kobayashi T: The development of vitamin D3 analogues for treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 3:190-193, 1993
- (77) Ott SM, Chestnut CH: Calcitriol treatment is effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 110:267-274, 1989

- (78) Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE, Krom RAF, Dickson ER, Beaver S, and Schwerman L: Bone Disease in Liver Transplant Recipients: Incidence, Timing and Risk Factors. *Transplant Proc* 23:1462-1465, 1991
- (79) Raifer J, Sikka SC, Lemmi C, Koyle MA: Cyclosporine inhibits testosterone biosynthesis in the rat testis. *Endocrinology* 121:586-589, 1987
- (80) Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J: Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *BMJ* 291:574, 1985
- (81) Reid IR, Veale AG, France JT: Glucocorticoid osteoporosis. *J Asthma* 31:7-18, 1994
- (82) Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP: Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 156(11):1173-1177, 1996
- (83) Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al.: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 322:802-809, 1990
- (84) Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, et al.: Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 9:265-275, 1994
- (85) Ringe JD: Therapy of osteoporosis with fluorides and calcitonins. *Internist-Berl* 32:80-89, 1991
- (86) Rudman D, Drinka PJ, Wilson CR, Mattson DE, Scherman F, Cuisnier MC, Schultz S: Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol Oxf* 40:653-661, 1994
- (87) Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al.: Prevention of osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 328:1747, 1993
- (88) Schaison G, Durand F, Mowszowicz I: Effect of glucocorticoids on plasma testosterone in men. *Acta Endocrinol* 89:126-131, 1989
- (89) Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE: Calcium homeostasis in immobilisation: An example of resorptive hypercalcuria. *N Engl J Med* 306:1163-1140, 1982
- (90) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 322:1265-1271, 1990
- (91) Takagi T, Yamamoto T, Asano S, et al.: Effect of prostaglandin D2 on femoral bone mineral density in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 52:442-446, 1993

- (92) Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 20(3):589-607, 1994
- (93) Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F: Calcitonin and Bisphosphonates Treatment in Bone Loss After Liver Transplantation. *Calcif Tissue Int* 57:15-19, 1995
- (94) Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 20:717-734, 1994
- (95) Ziegler R: Therapy of osteoporosis using the ADFR schedule (especially with parathyroid hormone and etidronate). *Internist-Berl* 32:76-79, 1991
- (96) Ziegler R: Osteoporosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 83:1051-1055, 1994

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose bei Patienten vor und nach Lebertransplantation	6
Tabelle 2: LTX-Indikationen in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe	17
Tabelle 3: Präoperativer Osteoporosestatus (n=177)	22
Tabelle 4: Präoperative Knochendichte (BMD) und postoperativer Knochendichteabfall unter Berücksichtigung von LTX-Indikationen (n=177)	23
Tabelle 5: Demographische- und Knochendichtedaten von 509 Patienten nach LTX	28
Tabelle 6: Therapiedauer in den Therapiegruppen	30
Tabelle 7: Verordnete Immunsuppression in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe	31
Tabelle 8: Prednisolongaben bei Patienten mit Cyclosporin A oder Tacrolimus als Basisimmunsuppression	32
Tabelle 9: Hormonstatus	33
Tabelle 10: Fraktur- und Komplikationsinzidenz in den Therapiegruppen und in der Kontrollgruppe	34
Tabelle 11: Frakturart, Frakturursache, Therapie sowie die vor dem Frakturereignis gemessenen BMD-Werte (LWS und SH)	34
Tabelle 12: Therapiegruppenwechsel mit Art und Ursache der Umstufung	36
Tabelle 13: Therapieantwort (Therapierespons/Nonrespons)	38

6.3 Publikationen

Neuhaus R, Kubo A, Lohmann R, Rayes N, Hierholzer J, Neuhaus P

Calcitriol in prevention and therapy of osteoporosis after liver transplantation.

Transplant Proc. 1999 Feb-Mar; 31(1-2):472-3

6.4 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, daß die vorliegende Dissertation selbständig und ohne Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel und Literatur vollständig aufgeführt sind.

Andreas Kubo

6.5 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Chirurgischen Klinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin (Prof. Dr. P. Neuhaus).

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. P. Neuhaus. Für die generell bestehende und freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit danke ich Frau Dr. R. Neuhaus.

Ganz besonderen Dank gebührt Herrn M. Hippler-Benscheidt, der mich in das Arbeiten mit Datenbanken einführte und bei allen Fragen und Problemen hinsichtlich im Umgang mit Computern und Software mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. K-P. Platz bedanken, der mir mit seiner Erfahrung hinsichtlich klinischer Studien und Promotionen viele Klippen der Promotionsdurchführung überwinden half.

Meinen Eltern danke ich für die allseitig gewährte Unterstützung während der Promotionszeit.

6.6 Lebenslauf

Name: Andreas Kubo
Geburtsdatum: 5. April 1973
Geburtsort: Berlin
Mutter: Dr. med. Elke Kubo geb. Lange (Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ärztin in freier Niederlassung)
Vater: PD Dr. sc. med. Günter Kubo (Facharzt für Chirurgie, Chefarzt der Chirurgischen Klinik der DRK-Kliniken Berlin-Köpenick)

Ausbildung:

1979 - 1982 26. Oberschule Berlin-Johannisthal
1982 - 1989 17. Oberschule mit erweitertem Sprachunterricht in Russisch mit Abitur nach Klasse 10 in Berlin-Baumschulenweg
1989 - 1991 Erweiterte Oberschule „Alexander von Humboldt“ in Berlin-Köpenick mit ergänzendem Sprachunterricht und Abschluß mit Sprachkundigenprüfung in Russisch und Englisch
1991 - 1992 A-Level (Advanced Level) Studium in Chemie und Angewandter Mathematik, sowie A/S-Level Studium (Advanced Supplemental Level) in Computerwissenschaft, und JMB-Abschluß in Englisch (Joint Matriculation Board) am Brighton College of Technology, England
seit 1992 Medizinstudium an der Humboldt-Universität zu Berlin

Zeugnisse:

1991 Abitur
1994 Ärztliche Vorprüfung
1995 1.Staatsexamen Medizin
1998 2.Staatsexamen Medizin
1999 3.Staatsexamen Medizin

Praktisches Jahr:

- Chirurgie 1:** (Traumatologie) Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, Frankreich
- Chirurgie 2:** (Allgemeinchirurgie/ Kopf-Hals-Chirurgie) Hospital Universitario de la Universidad de La Laguna, Spanien
- Innere Medizin:** Hospital Universitario de la Universidad de La Laguna, Spanien
- Anaesthesiologie 1:** Hospital Universitario de la Universidad de La Laguna, Spanien
- Anaesthesiologie 2:** Krankenhaus Prenzlauer Berg, Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Charité, Berlin

Sprachkenntnisse:

- **Englisch** (fließend in Wort und Schrift)
- **Russisch** (fließend in Wort und Schrift)
- **Spanisch** (fließend in Wort und Schrift)
- **Französisch** (Umgangssprache)